

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

19.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 6月19日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-179088
[ST. 10/C]: [JP2002-179088]

REC'D 08 AUG 2003

WIPO PCT

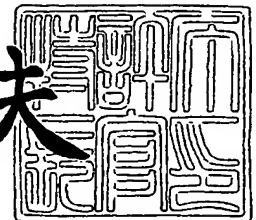
出 願 人
Applicant(s): 科研製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 021115

【提出日】 平成14年 6月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D
A61K
A61P

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 宮川 基則

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 隅田 雄治

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 天野 世治

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 古屋 和行

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 市川 清之進

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 花田 敬吾

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町 1 4 番地 科研製薬
株式会社 総合研究所内

【氏名】 根地嶋 宏昌

【特許出願人】

【識別番号】 000124269

【氏名又は名称】 科研製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2
0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【選任した代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠弼

【選任した代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【選任した代理人】

【識別番号】 100080137

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 昭男

【選任した代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100106080

【弁理士】

【氏名又は名称】 山口 晶子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

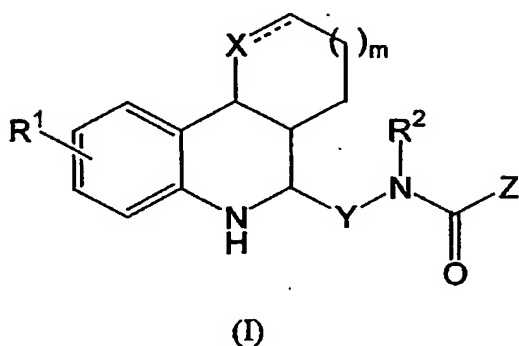
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アンドロゲン受容体アゴニスト

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



式中、 R^1 はニトロ基またはシアノ基を表し、

X はCHまたはOを表し、 X がCHの場合には破線は二重結合を表し、

m は0または1を表し、

Y は炭素数1～5のアルキル基及び炭素数3～7のシクロアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレン基を表し、

R^2 は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または炭素数7～9のアラルキル基を表し、

X がCHの場合には、

Z は、 $-B-O-Q$

式中、 B は炭素数1～5のアルキル基及び炭素数3～7のシクロアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレン基を表し、 Q は、水素原子；ハロゲン原子、水酸基、シアノ基及び炭素数1～5のアルコキシ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい炭素数1～5のアルキル基若しくは炭素数3～7のシクロアルキル基；または、置換基 R^3 を有してもよいアリール基、ヘテロアリール基若しくは炭素数7～9のアラルキル基である

[R³はフッ素原子で置換されても良い炭素数1~5のアルキル基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、ニトロ基、シアノ基、または

$-A-(CH_2)_n-R^4$ を表す(式中、Aは単結合、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-COS-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SCO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-NR^5SO_2-$ 、 $-NR^5CONH-$ 、 $-NR^5CSNH-$ または $-NR^5COO-$ を表し(式中、R⁵は水素原子、炭素数1~5のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基または炭素数7~9のアラルキル基である)、nは0~2の整数を表す、ただし、Aが単結合の場合にはnは0ではない、R⁴は水素原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数1~5のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数2~5のアルキルアシルオキシ基、炭素数2~5のアルコキシカルボニル基、R⁶で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基(式中、R⁶は炭素数1~5のアルキル基、炭素数1~5のアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)、またはN^{R7R8}(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して前記R⁵と同じ意味を表す、ただし、R⁷とR⁸が一緒になって、これらが結合している窒素原子と共に、ピロリジン若しくはピペリジンを形成しても良い)を表す、ただし、Aが $-NR^5-$ 若しくは $-CONR^5-$ の場合にはR⁴とR⁵が一緒になって、これらが結合している $-N-(CH_2)_n-$ と共に、ピロリジン若しくはピペリジンを形成しても良い)]]、または

Zは、 $-(CH_2)_r-W$ を表す

[式中、rは0~2の整数を表し、Wは独立した1~3個のR⁹で置換されてもよいヘテロアリール基(式中、R⁹は独立して前記R³と同じ意味を表す)またはp位に置換基Rを有するフェニル基(式中、Rは、ハロゲン原子、炭素数1~5のアルキル基、フッ素原子で置換されても良い炭素数1~5のアルコキシ基または $-NHCO-R^A$ (式中、R^Aは、水素原子または炭素数1~5のアルキル基を表す)を表す)を表す]、並びに

XがOの場合には、

Zは、 $-(CH_2)_s-W'$

[式中、 s は 0 ～ 2 の整数を表し、 W' は p 位に置換基 R^{10} を有するフェニル基、置換基 R^{10} を有してもよいナフチル基または独立した 1 ～ 3 個の R^{11} で置換されてもよいヘテロアリアル基を表す (式中、 R^{10} 及び R^{11} は独立して前記 R^3 と同じ意味を表す)] または

Z は、 $-B-O-Q$ を表す (式中、 B 及び Q は上記と同じ意味を有する)

で示されるテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】 Y が $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 X が CH であり、 m が 0 であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-CH_2-O-Q$ (式中、 Q は、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基を表す) である、請求項 1 に記載のテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】 Y が $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 X が CH であり、 m が 0 であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-W$ [式中、 W は p 位に置換基 R を有するフェニル基 (式中、 R は、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、フッ素原子で置換されてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ基または $-NHCO-RA$ (式中、 RA は、水素原子または炭素数 1 ～ 5 のアルキル基を表す) を表す) を表す] である、請求項 1 に記載のテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】 Y が $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 X が O であり、 m が 0 であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-W'$ [式中、 W' は p 位に置換基 R^{10} を有するフェニル基 (式中、 R^{10} は、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基または $-A-(CH_2)_n-R^4$ (式中、 A は、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCO-$ または $-NHCONH-$ を表し、 n は、0 ～ 2 の整数を表し、 R^4 は、水素原子、フッ素原子で置換されてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、水酸基、ハロゲン原子または炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ基を表す) を表す] である、請求項 1 に記載のテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】 R^{10} が、ハロゲン原子、 $-O-R^4$ または $-NHCO-R^4$ (式中、 R^4 は、水素原子またはフッ素原子で置換されてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキル基を表す) である、請求項 4 に記載のテトラヒドロキノリン誘導体またはそ

の薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】 請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 7】 アンドロゲン受容体アゴニストである請求項 6 に記載の医薬。

【請求項 8】 消耗性疾患または骨粗鬆症の予防または治療に用いることができる請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】 男子性腺機能低下症、男子性機能障害、性分化異常症、男性思春期遅発症、女性性器癌、乳癌、乳腺症、子宮内膜症および女性性機能障害からなる群から選択される疾患の予防または治療に用いることができる請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 10】 造血機能障害及びその関連疾患の予防または治療に用いることができる請求項 7 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、前立腺に対して過剰な作用を示さず、また、骨格筋組織、骨組織に特に強いアンドロゲン受容体アゴニスト作用を示すテトラヒドロキノリン誘導体またはその塩およびそれらを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

アンドロゲンはC19ステロイドの総称であり、男性の正常な性分化と発育、思春期における男性化、睾丸における初期の造精機能の活性化及び男性機能の維持に重要な性ホルモンである。アンドロゲンはその約90%が精巣ライディッヒ細胞から、残り10%は副腎から、主にテストステロンとして産生され、血中へ分泌される。テストステロンは標的細胞に取り込まれ、5 α -リダクターゼにより生物学的活性の強いジヒドロテストステロン（DHT）に変換され、テストステロンとともに男性の二次性徴発現（皮脂腺の増殖、ざ瘡、体毛の発生、声変り、顎鬚の発生）や外性器（陰茎、睾丸）、副性器（前立腺、精囊腺）の発育、性的衝動と勃起の発現などに重要な役割を演じている。

【0003】

一方、これらの主作用以外に、蛋白同化作用（骨格筋、骨量の増大、赤血球産生亢進作用など）、ゴナドトロピン分泌抑制作用などの生殖器系以外の作用を有し、アンドロゲン標的細胞は外・副性器組織に存在する他、脳、下垂体、筋組織、骨、腎臓など多岐に分布している（N Engl J Med 334, 707-714, 1996）。

【0004】

これらの役割に加えて、アンドロゲンは抗炎症作用を示すことが報告され、炎症性細胞の増殖抑制やIL-6等のサイトカイン産生を抑制することにより、関節炎や自己免疫疾患を緩和することが今日明らかにされつつある（Ann Rheum Dis 55, 811-815, 1996）。

【0005】

全てのアンドロゲン作用は標的細胞の核内に存在する分子量約10万のアンドロゲン受容体（Androgen Receptor、以下ARという）を介して発現する。ARは1988年にChang及びLubahnらによりその遺伝子がクローニングされ、エストロゲン、プロゲステロン、ミネラルコルチコイド及びグルココルチコイド受容体と構造が類似し、一群の核内ステロイド受容体ファミリーを形成することが明らかにされた（Science 240, 324-326, 327-330, 1988）。脂溶性に富むアンドロゲンは標的細胞膜を受動拡散により通過し、ARのホルモン結合領域に特異的かつ高親和性に結合して二量体を形成し、特定遺伝子上流に存在するアンドロゲン応答性DNA領域（Androgen Response Element: ARE）に結合する。そして、標的遺伝子の転写が開始され、mRNAの発現が起こり、アンドロゲン作用を司る機能蛋白質が産生されて作用が発現する（Trend in Endocrinology and Metabolism 9, 317-324, 1998）。この機構において、ARに結合し、天然リガンドであるテストステロン等と同様の作用を発現させる化合物はアゴニストと定義づけられる。

【0006】

ARアゴニストとして、テストステロンエステル及びその他の誘導体などのアンドロゲンステロイド製剤が、男子性腺機能低下症、消耗性疾患（悪性腫瘍、外傷、慢性腎疾患または熱傷由来）、骨粗鬆症などの治療に現在用いられている。

【0007】

しかし、上記ステロイド製剤は、肝機能障害、胃腸障害などステロイド製剤特有の副作用の他に、男性患者特に高齢者へ投与する場合には前立腺に対して過剰に作用するためにアンドロゲン依存性腫瘍（前立腺癌など）、前立腺肥大の発症や症状悪化を促す恐れがあり、また、女性患者へ投与する場合には声帯の変化（男性様の嗄声発現）、体幹部の多毛症、禿頭症、ざ瘡などの男性化作用が大きな問題であった。

【0008】

従って、性腺機能低下症の治療には、前立腺に対して過剰な作用を示さず、副作用が少ない非ステロイド性ARアゴニストが望まれ、研究開発が進められているが、世界的に認知された化合物は未だ創製されていない。

【0009】

また消耗性疾患、骨粗鬆症を適応疾患とした場合には、骨格筋組織、骨組織に対して特に強いARアゴニスト作用を示すものが望まれているが、このような化合物は未だ創製されていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、このようなARを介する疾患の治療および治療研究を鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、アンドロゲンステロイド製剤などに見られる前立腺に対する過剰な作用を示さず、また、骨格筋組織、骨組織に対して特に強いARアゴニスト作用を示す非ステロイド性の新規化合物およびその塩を提供すること、さらにこれらを有効成分とする医薬を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

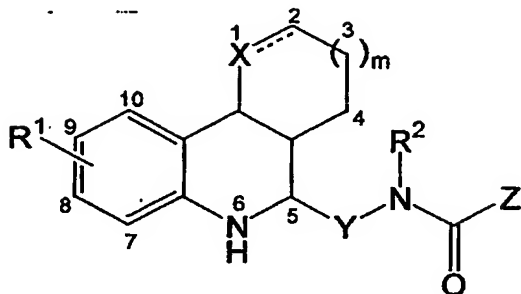
本発明者らは、これらの課題を解決するため鋭意研究を行った結果、テトラヒドロキノリン誘導体の中で、特定の下記式（I）化合物（以下、「本発明化合物」という）が、前立腺に対して過剰作用せず、また、骨格筋組織、骨組織に対して特に強いARアゴニスト作用を示す化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

すなわち、本発明の 1 態様によると、式 (I)

【0013】

【化 2】



(I)

【0014】

(上記式 (I) に示される番号 1～10 は、m が 1 の場合であり、m が 0 の場合は、番号 3 の位置がないので、番号 4～10 を 3～9 として位置を示し、以下の説明に用いる)。

式中、 R^1 はニトロ基またはシアノ基を表し、

X は CH または O を表し、X が CH の場合には破線は二重結合を表し、

m は 0 または 1 を表し、

Y は炭素数 1～5 のアルキル基及び炭素数 3～7 のシクロアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレン基を表し、

R^2 は水素原子、炭素数 1～5 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基または炭素数 7～9 のアラルキル基を表し、

X が CH の場合には、

Z は、 $-B-O-Q$

{式中、B は炭素数 1～5 のアルキル基及び炭素数 3～7 のシクロアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレン基を表し、Q は、水素原子；ハロゲン原子、水酸基、シアノ基及び炭素数 1～5 のアルコキシ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい炭素数 1～5 のアルキル基若しくは炭素数 3～7 のシクロアルキル基；または、置換基 R

3を有してもよいアリール基、ヘテロアリール基若しくは炭素数7～9のアラルキル基である

[R³はフッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキル基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、ニトロ基、シアノ基、または

—A—(CH₂)_n—R⁴を表す(式中、Aは単結合、—CO—、—CO₂—、—COS—、—CONR⁵—、—O—、—OCO—、—OSO₂—、—S—、—SCO—、—SO—、—SO₂—、—NR⁵—、—NR⁵CO—、—NR⁵SO₂—、—NR⁵CONH—、—NR⁵CSNH—または—NR⁵COO—を表し(式中、R⁵は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基または炭素数7～9のアラルキル基である)、nは0～2の整数を表す、ただし、Aが単結合の場合にはnは0ではない、R⁴は水素原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルアシルオキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、R⁶で置換されていてもよいアリール基若しくはヘテロアリール基(式中、R⁶は炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基またはハロゲン原子を表す)、またはNR⁷R⁸(式中、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して前記R⁵と同じ意味を表す、ただし、R⁷とR⁸が一緒になって、これらが結合している窒素原子と共に、ピロリジン若しくはピペリジンを形成しても良い)を表す、ただし、Aが—NR⁵—若しくは—CONR⁵—の場合にはR⁴とR⁵が一緒になって、これらが結合している—N—(CH₂)_n—と共に、ピロリジン若しくはピペリジンを形成しても良い)]、または

Zは、—(CH₂)_r—Wを表す

[式中、rは0～2の整数を表し、Wは独立した1～3個のR⁹で置換されてもよいヘテロアリール基(式中、R⁹は独立して前記R³と同じ意味を表す)またはp位に置換基Rを有するフェニル基(式中、Rは、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルコキシ基または—NHCO—R^A(式中、R^Aは、水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表す)を表す)を表す]、並びに

XがOの場合には、

Zは、 $-(CH_2)_s-W'$

[式中、sは0～2の整数を表し、W'はp位に置換基 R^{10} を有するフェニル基、置換基 R^{10} を有してもよいナフチル基または独立した1～3個の R^{11} で置換されてもよいヘテロアリール基を表す(式中、 R^{10} 及び R^{11} は独立して前記 R^3 と同じ意味を表す)]または

Zは、 $-B-O-Q$ を表す(式中、B及びQは上記と同じ意味を有する)

で示されるテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、それらを有効成分として含有する医薬及びアンドロゲン受容体アゴニストに関する

。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明の他の態様によると、一般式(I)において、Yが $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 R^1 はニトロ基またはシアノ基であり、XがCHであり、mが0であり、 R^2 が水素原子であり、Zが $-CH_2-O-Q$ (式中、Qは、炭素数1～5のアルキル基を表す)であるテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【0016】

本発明の他の態様によると、一般式(I)において、Yが $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 R^1 はニトロ基またはシアノ基であり、XがCHであり、mが0であり、 R^2 が水素原子であり、Zが $-W$ [式中、Wはp位に置換基Rを有するフェニル基 {式中、Rは、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、フッ素原子で置換されてもよい炭素数1～5のアルコキシ基または $-NHCO-R^A$ (式中、 R^A は、水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表す)を表す} を表す]であるテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【0017】

本発明の他の態様によると、一般式(I)において、Yが $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 R^1 はニトロ基またはシアノ基であり、XがOであり、mが0であ

り、 R^2 が水素原子であり、 Z が $-W'$ [式中、 W' は p 位に置換基 R^{10} を有するフェニル基 (式中、 R^{10} は、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数 1～5 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基または $-A-(CH_2)_n-R^4$ (式中、 A は、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCO-$ または $-NHCONH-$ を表し、 n は、0～2 の整数を表し、 R^4 は、水素原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数 1～5 のアルキル基、水酸基、ハロゲン原子または炭素数 1～5 のアルコキシ基を表す) を表す] である、テトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【0018】

本発明の他の態様によると、一般式 (I) において、 Y が $-C(CH_3)_2-CH_2-$ であり、 R^1 はニトロ基またはシアノ基であり、 X が O であり、 m が 0 であり、 R^2 が水素原子であり、 Z が p 位に置換基 R^{10} を有するフェニル基 [式中、 R^{10} は、ハロゲン原子、 $-O-R^4$ または $-NHCO-R^4$ (式中、 R^4 は、水素原子またはフッ素原子で置換されても良い炭素数 1～5 のアルキル基を表す) を表す] であるテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【0019】

本発明化合物の式 (I) における置換基について説明する。

「炭素数 1～5 のアルキル基」の具体例としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基、 sec -ブチル基、 n -ペンチル基、 $tert$ -アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキル基があげられる。

「炭素数 3～7 のシクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびシクロヘプチル基などがあげられる。

「炭素数 1～5 のアルキレン基」の具体例としては、メチレン基、エチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基などがあげられる。

「炭素数 7～9 のアラルキル基」の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などがあげられる。

「アリール基」の具体例としては、フェニル基、ナフチル基（1-ナフチル基および2-ナフチル基）などがあげられる。

「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などがあげられる。

「ヘテロアリール基」の具体例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピロリル基、2-インドリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ピロール基および3-ピロール基などがあげられる。

「炭素数1～5のアルコキシ基」の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*tert*-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基があげられる。

「炭素数2～5のアルキルアシルオキシ基」の具体例としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基およびピバロイルオキシ基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルアシルオキシ基があげられる。

「炭素数2～5のアルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、および*sec*-ブトキシカルボニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基があげられる。

【0020】

「フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキル基」のフッ素原子置換アルキル基の具体例としては、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、テトラフルオロエチル基などがあげられる。

【0021】

「フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルコキシ基」のフッ素原子置換アルコキシ基の具体例としては、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-ト

リフルオロエトキシ基、テトラフルオロエトキシ基などがあげられる。

【0022】

式 (I) の化合物において、好ましい態様としては、以下のものがあげられる。

。
 mは0が好ましい。

【0023】

Yの定義において、炭素数1～5のアルキレン基に置換されてもよい置換基の数は1～3個が好ましく、また、置換基の好ましい例は、メチル基、エチル基があげられる。Yの好ましい例は、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ があげられる。

【0024】

R²は、水素原子が好ましい。

R¹は、mが1の場合は9位置 (mが0の場合8位置) に置換されることが好ましい。

【0025】

XがCHの場合、Zが $-B-O-Q$ であるとき、Bは、炭素数1～5のアルキレン基または1～3個の置換基 (メチル基、エチル基) で置換された炭素数1～5のアルキレン基が好ましく、 $-CH_2-$ がより好ましい、また、Qは、炭素数1～5のアルキル基が好ましい。

【0026】

XがCHの場合、Zが $-(CH_2)_r-W$ であるとき、rは0が好ましく、Wはp位に置換基Rを有するフェニル基 {式中、Rは、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルコキシ基または $-NHCO-R^A$ (R^Aは、水素原子または炭素数1～5のアルキル基を表す) を表す} が好ましい。ここで、Rの好ましい例としては、 $-OCF_3$ 、 $-NHCO Me$ 、 $-NHCOH$ があげられる。

【0027】

XがOの場合、Zが $-(CH_2)_s-W'$ であるとき、sが0であり、W' がp位に置換基R¹⁰を有するフェニル基が好ましい。

R¹⁰は、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキ

ル基、ニトロ基、シアノ基または $-A-(CH_2)_n-R^4$ が好ましい（ここで、Aは、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCO-$ または $-NHCONH-$ が好ましく、 R^4 は、水素原子、フッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキル基、水酸基、ハロゲン原子または炭素数1～5のアルコキシ基が好ましい）。

【0028】

上記 R^{10} の具体例は、ハロゲン原子、メチル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CO_2Me$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2OMe$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCOMe$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOCH_2OH$ 、 $-NHCOCH_2OCOMe$ 、 $-NHCONHEt$ 、 $-NHCOH$ があげられる。

【0029】

R^{10} は、ハロゲン原子、 $-O-R^4$ または $-NHCO-R^4$ （式中、 R^4 は、水素原子またはフッ素原子で置換されても良い炭素数1～5のアルキル基を表す）がさらに好ましい。その具体例としては、ハロゲン原子、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCOCF_3$ 、 $-NHCOH$ があげられる。

【0030】

XがOの場合、Zが $-B-O-Q$ であるとき、 $-B-O-Q$ の好ましい例は上記と同様である。

本発明化合物の好ましい化合物は以下のものである。

2-メトキシ-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピル]-1-アセタミド、

4-ブロモ-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-プロピル]ベンズアミド及び

N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-プロピル]-4-トリフルオロメトキシベンズアミド

N-[2-(8-シアノ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-2-メチルプロピル]-4-トリフルオロメトキシベンズアミド

N-[2-(8-シアノ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-2-メチルプロピル]-4-エトキシベンズアミド

式(I)で表される本発明の化合物において不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学異性体のいずれも本発明に包含されるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に包含されるものである。

【0031】

式(I)で表される本発明化合物のテトラヒドロキノリン環は3つの不斉炭素をもつのでジアステレオ異性体が存在するが、その相対配置としては、mが1の場合は、(4aR*, 5S*, 10bS*)、mが0の場合は、(3aR*, 4S*, 9bS*)のものが好ましい。

【0032】

本発明化合物の好ましい異性体は以下のものである。

(3aR*, 4S*, 9bS*)-2-メトキシ-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピル]-1-アセタミド(実施例1の化合物)

(3aR*, 4S*, 9bS*)-4-ブromo-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-プロピル]ベンズアミド(実施例12の化合物)

(3aR*, 4S*, 9bS*)-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-プロピル]-4-トリフルオロメトキシベンズアミド(実施例65の化合物)

(3aR*, 4S*, 9bS*)-N-[2-(8-シアノ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-2-メチ

ループロピル] -4-トリフルオロメトキシベンズアミド (実施例 113 の化合物)

(3aR*, 4S*, 9bS*) -N-[2-(8-シアノ-2, 3, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[3, 2-c]キノリン-4-イル)-2-メチループロピル] -4-エトキシベンズアミド (実施例 114 の化合物)

式 (I) で表される本発明の化合物の塩としては、薬理学的に許容されるものであれば特に制限されず、例えば、フッ素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸鉛、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフロオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、グリシン塩、アラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩などがあげられる。本発明の化合物の溶媒和物も本発明に包含されるものであり、溶媒和物としてはアセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどとの溶媒和物があげられる。

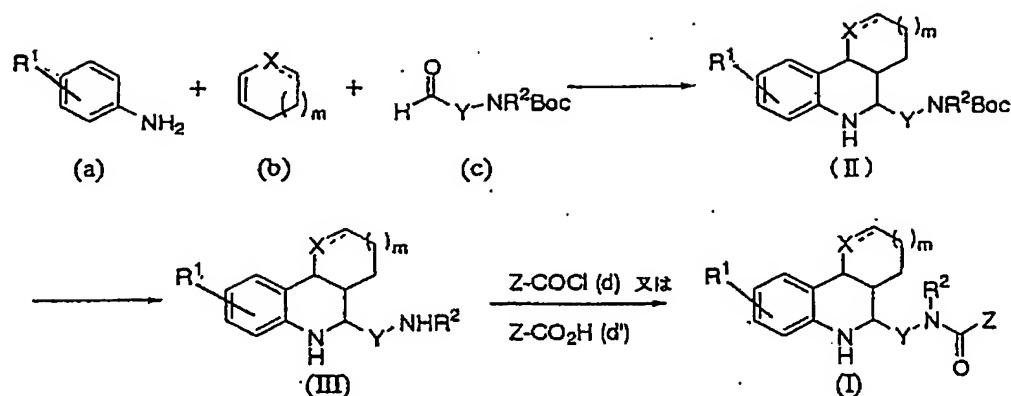
【0033】

本発明のテトラヒドロキノリン誘導体は、以下に示す方法により製造することができる。

[製造法 1]

【0034】

【化 3】



【0035】

(式中、すべての記号は前記と同じであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表す。)

式(I)で示される本発明化合物は、以下の工程1、2および3の反応により製造することができる。

(工程1) 本工程では式(a)、(b)および(c)で示される化合物を、酸存在下または非存在下不活性溶媒中反応させることにより式(II)で示される化合物を製造することができる。

【0036】

式(a)、(b)および(c)で示される化合物は市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

本反応を具体的に説明すると、酸は有機酸、無機酸いずれも好ましく、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸、四塩化スズ、四塩化チタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ジエチルアルミニウムクロリド、エチルアルミニウムジクロリドなどが用いられる。酸は式(a)で示される化合物に対し触媒量~10当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は-20~100℃が好ましく

、反応時間は5分～48時間が好ましい。

(工程2) 本工程では、式(I I)で示される化合物を酸で処理して脱保護することにより式(I I I)で示される化合物を製造することができる。

【0037】

本反応を具体的に説明すると、酸は有機酸、無機酸いずれも好ましく、たとえば酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸などがあげられる。酸は式(I I)で示される化合物に対し1～50当量用いるのが好ましい。反応溶媒としては本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒などが好ましい。反応温度は0～100℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好ましい。

(工程3) 本工程では、式(I I I)で示される化合物と式(d)あるいは式(d')で示される化合物とを、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させ、アミド結合を形成させることにより式(I)で示される化合物を製造することができる。

【0038】

アミド結合を形成させる反応は公知であり、酸ハライドを用いる方法や縮合剤などを用いる方法があげられる。

これらの反応を具体的に説明すると、酸ハライドを用いる方法は、式(d)で示される酸ハライドと式(I I I)で示される化合物とを塩基存在下または非存在下、無溶媒または不活性溶媒中で反応させてアミド化する方法である。塩基は三級アミンが好ましく、たとえばトリエチルアミンおよびピリジンなどがあげられる。式(d)で示される酸ハライドは式(I I I)で示される化合物に対して1～10当量用いるのが好ましい。塩基は酸ハライドに対し1当量～大過剰量用いるのが好ましい。反応溶媒としては、本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、トルエンおよびピリジンなどが好ましい。反応温度は0～80℃が好ましく、反応時間は30分～24時間が好まし

い。

【0039】

縮合剤を用いる方法は、式 (I I I) で示される化合物と式 (d') で示される化合物とを、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドなどの縮合剤を用いて、塩基存在下または非存在下無溶媒または不活性溶媒中で反応させる方法である。縮合剤は、式 (d') で示される化合物に対して1~2当量用いるのが好ましい。塩基は三級アミンが好ましく、たとえば4-メチルモルホリン、トリエチルアミンおよびピリジンなどがあげられる。塩基は式 (d') で示される化合物に対して1当量~大過剰量用いるのが好ましい。反応溶媒は、本反応を著しく阻害しない溶媒であればとくに限定されないが、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタンなどが好ましい。反応温度は0~150℃が好ましく、反応時間は1~48時間が好ましい。

【0040】

前述した製法で製造される本発明化合物は遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理学的に許容される塩は常法の塩形成反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物のラセミ分割法により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0041】

本発明のテトラヒドロキノリン誘導体またはその塩は、優れたARアゴニスト作用を有しており、それらを有効成分として用いて医薬またはARアゴニストとすることができ、種々のAR関連疾患の予防および治療に広く適用することができる。

【0042】

AR アゴニスト作用により以下の疾患の治療が期待できる。

蛋白同化作用により治療が期待できる疾患としては、たとえば、骨組織に強い作用を示すことから、原発性骨粗鬆症（老人性、閉経後、若年性骨粗鬆症）及び続発性骨粗鬆症（甲状腺機能亢進症、クッシング症候群（ステロイド投与によるもの）、末端肥大症、性腺機能低下、骨形成不全症、低ホスファターゼ症若しくは糖尿病に由来する骨粗鬆症または不動性骨粗鬆症）などがあげられ、筋組織に強い作用を示すことから、手術後、悪性腫瘍、外傷、慢性腎疾患、熱傷、AIDS 感染等に由来する消耗性疾患などがあげられ、赤血球産生亢進作用を示すことから、造血機能障害及びその関連疾患、例えば、再生不良性貧血、溶血性貧血、鎌状赤血球性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、骨髓線維症、腎性貧血などがあげられる。

【0043】

また、性作用により治療が期待できる疾患としては、たとえば、男子性腺機能低下症、男子性機能障害（インポテンス、造精機能障害による男性不妊症）、性分化異常症（男性半陰陽）、男性思春期遅発症、女性性器癌（癌に伴う疼痛を包含する）、乳癌、乳腺症、子宮内膜症および女性性機能障害などがあげられる。

【0044】

本発明の医薬は、これらのAR 関連疾患に対して広く適用することができ、また、ここに例示されていない疾患に対しても、AR の機能調節が現在または将来必要とされる場合であれば、本発明の医薬を適用することができる。

【0045】

本発明の医薬は、経口または非経口により投与することができ、全身投与型であっても局所投与型であってもよい。

また、剤型も特に制限されず、投与経路に応じて適宜選択することができる。例えば、錠剤、カプセル剤、糖衣錠、顆粒剤、細粒剤、吸入剤、座剤、液剤、シロップ、ドライシロップ、懸濁剤、乳剤、ローション、軟膏、貼付剤、スプレー剤、ゲル剤、点鼻剤、点眼剤、注射剤などがあげられる。

【0046】

これらの製剤は、有機または無機の固体または液体の賦形剤、補助物質、安定

化剤、浸潤剤、乳化剤、緩衝剤、その他薬理学的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。

【0047】

本発明の医薬のヒトへの投与量は、治療または予防の目的、患者の性別、体重、年齢、健康状態、疾患の種類や程度、剤型、投与経路、投与期間などの種々の条件により適宜決定する。本発明のテトラヒドロキノリン誘導体の1日当たりの投与量として概ね0.01~100mg/kgの範囲である。

【0048】

なお、本発明の医薬は、家畜、愛玩動物、飼育下または野生動物などの温血動物におけるアンドロゲン受容体を介する疾患の治療に使用しても良い。この場合の剤型および投与量はヒトに対する剤型および投与量を参考にして決定することができる。

【0049】

【実施例】

以下に実施例をあげて本発明の化合物および製造法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

【0050】

なお、 ^1H -NMRスペクトルは、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準とし、JNM-EX270型スペクトルメーター (270MHz、日本電子(株)製) で測定し、 δ 値はppmで示した。

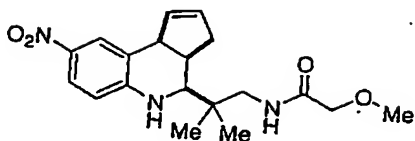
【0051】

また、以下の構造式および表において、Meはメチル基、Etはエチル基、Prはプロピル基、Buはブチル基、Phはフェニル基、Bnはベンジル基、Acはアセチル基を表す。

【実施例1】 (3aR*, 4S*, 9bS*)-2-メトキシ-N-[2-メチルー2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピル]-1-アセタミドの製造

【0052】

【化4】



(便宜上、化学構造式においては絶対配置の片方のみ表示し、他方の絶対配置は省略する。以下の化学構造式においても同様。)

【0053】

(1) (3aR*, 4S*, 9bS*) -[2-メチル-2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

4-ニトロアニリン 16.2 g、シクロペンタジエン 11.7 ml および (2-ジメチル-3-オキソ-プロピル) カルバミン酸 tert-ブチルエステル 23.6 g をアセトニトリル 120 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 4.5 ml を 0℃ で加えた。室温で一晩攪拌した後、析出した結晶を濾取することにより標題化合物 16.8 g を得た。物性値を以下に示す。

【0054】

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.99(3H, s), 1.03(3H, s), 1.34(9H, s), 2.31-2.23(1H, m), 2.54-2.44(1H, m), 2.84-2.92(2H, m), 3.34-3.46(2H, m), 3.98(1H, d, J = 8.6Hz), 4.70(1H, m), 4.84(1H, brs), 5.74-5.77(1H, m), 5.94-5.98(1H, m), 6.58(1H, d, J = 8.6Hz), 7.82-7.86(2H, m).

(2) (3aR*, 4S*, 9bS*) -2-メチル-2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピルアミン

(1) でえた化合物 16.8 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、4N 塩酸-ジオキサン溶液 50 ml を加えた。50℃ で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をエーテルで洗浄し、標題化合物 15.2 g を得た。物性値を以下に示す。

【0055】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.17(3H, s), 1.24(3H, s), 2.22-2.27(1H, m), 2.37-2.47(1H, m), 3.47(1H, dd, $J = 7.3, 14.2\text{Hz}$), 3.52(1H, brs), 4.00(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 5.72-5.74(1H, m), 5.95-5.97(1H, m), 6.38(1H, brs), 6.90(1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$), 7.45(1H, s), 7.77-7.81(2H, m), 8.01(1H, brs).

(3) (3aR*, 4S*, 9bS*)-2-メトキシ-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-3a, 4, 5, 9b-テトラヒドロ-3H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)-プロピル]-1-アセタミド

(2) でえた化合物 15. 2 g および トリエチルアミン 12 ml を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、メトキシアセチルクロリド 4.8 ml を加えた。室温で 5 時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3）で精製し、標題化合物 12. 6 g を得た。物性値を以下に示す。

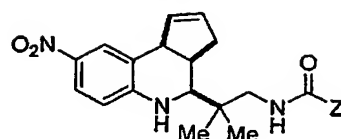
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.04(3H, s), 1.09(3H, s), 2.28(1H, dd, $J = 8.2, 15.5\text{Hz}$), 2.43-2.53(1H, m), 2.86(1H, dd, $J = 5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.29(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 3.41(3H, s), 3.66(1H, dd, $J = 8.6, 14.5\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 3.96(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.89(1H, brs), 5.77(1H, brs), 5.97-5.99(1H, m), 6.60(1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$), 6.75(1H, brs), 7.83-7.87(2H, m).

以下、実施例 1 と同様にして実施例 2 ~ 25 に示す化合物を製造した。えられた化合物の物性値を表 1 ~ 4 に示す。

【0056】

【表 1】

表 1

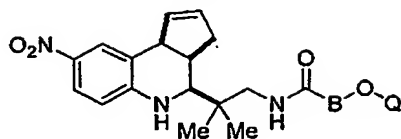


実施例 番号	Z	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:
2		1.11(3H, s), 1.17(3H, s), 2.32(1H, dd, J=8.6, 13.9Hz), 2.47-2.57(1H, m), 2.85-2.96(1H, m), 3.20(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.38(1H, s), 3.81(1H, dd, J=8.6, 14.2Hz), 3.94(1H, d, J=7.6Hz), 4.99(1H, brs), 5.60-5.70(1H, m), 5.95-6.05(1H, m), 6.03(1H, d, J=8.2Hz), 7.75(1H, dd, J=4.9, 7.6Hz), 7.81-7.87(3H, m), 8.13(1H, d, J=7.9Hz), 8.33(1H, brs), 8.55(1H, d, J=4.6Hz).
3		1.13(3H, s), 1.16(3H, s), 2.28-2.36(1H, m), 2.45-2.56(1H, m), 2.88-2.95(1H, m), 3.24(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.38(1H, s), 3.85(1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.95(1H, d, J=8.3Hz), 4.89(1H, brs), 5.79(1H, brs), 5.96(1H, brs), 6.51(1H, brs), 6.64(1H, d, J=7.3Hz), 7.38(1H, dd, J=5.2, 7.9Hz), 7.83-7.86(2H, m), 8.06(1H, dt, J=7.9, 2.0Hz), 8.73(1H, dd, J=1.3, 4.6Hz), 8.93(1H, d, J=1.8Hz).
4		1.11(3H, s), 1.16(3H, s), 2.28-2.36(1H, m), 2.45-2.55(1H, m), 2.88-2.96(1H, m), 3.25(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.37(1H, s), 3.80(1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.96(1H, d, J=7.6Hz), 4.81(1H, brs), 5.80(1H, brs), 5.96(1H, brs), 6.41(1H, brs), 6.63(1H, d, J=9.2Hz), 7.55(2H, d, J=5.9Hz), 7.75-7.89(2H, m), 8.73(2H, d, J=5.9Hz).
5		1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 2.26-2.35(1H, m), 2.44-2.55(1H, m), 2.85-2.94(1H, m), 3.13(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.38(1H, d, J=2.0Hz), 3.77(1H, dd, J=7.9, 14.2Hz), 3.96(1H, d, J=8.3Hz), 4.92(1H, brs), 5.77-5.79(1H, m), 5.96-6.00(1H, m), 6.50(1H, dd, J=1.7, 3.6Hz), 6.56(1H, t, J=6.9Hz), 6.63(1H, dd, J=2.3, 9.6Hz), 7.09(1H, d, J=3.6Hz), 7.44(1H, d, J=1.0Hz), 7.84(1H, s), 7.86(1H, dd, J=2.3, 9.6Hz).
6		1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 2.33-2.36(1H, m), 2.46-2.50(1H, m), 2.89-2.96(1H, m), 3.19(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.39(1H, s), 3.77(1H, dd, J=7.6, 14.5Hz), 3.95(1H, d, J=7.9Hz), 4.92(1H, brs), 5.79(1H, brs), 5.97(1H, brs), 6.24(1H, brs), 6.64(1H, d, J=9.2Hz), 7.08(1H, t, J=4.9Hz), 7.47-7.50(2H, m), 7.84-7.87(2H, m).

【0057】

【表 2】

表 2

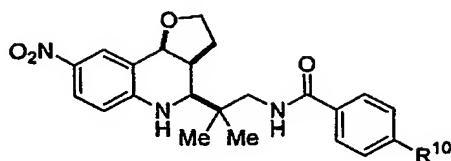


実施例 番号	B	Q	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:
7	CH_2	Ph	1.02(6H, s), 2.22-2.36(1H, m), 2.42-2.51(1H, m), 2.76-2.86(1H, m), 3.01(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.17(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.71(1H, dd, $J=8.2, 14.5\text{Hz}$), 3.90(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 4.74(1H, brs), 5.74-5.77(1H, m), 5.95-5.98(1H, m), 6.55(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.57-6.77(1H, m), 6.85 (2H, dd, $J=1.0, 8.9\text{Hz}$), 7.02(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.23-7.30(3H, m), 7.85-7.88(2H, m).
8	CH_2	Bn	1.03(3H, s), 1.06(3H, s), 2.24-2.36(1H, m), 2.43- 2.52(1H, m), 2.84-2.88(1H, m), 2.95(1H, dd, $J=5.9, 14.5\text{Hz}$), 3.25(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.64(1H, dd, $J=8.3, 14.5\text{Hz}$), 3.94(1H, brs), 3.97(2H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 4.56(2H, s), 4.82(1H, brs), 5.78(1H, brs), 5.97(1H, brs), 6.54(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81- 6.87(1H, m), 7.27-7.36(5H, m), 7.80-7.85(2H, m).

【 0 0 5 8 】

【表 3】

表 3



実施例 番号	R ¹⁰	¹ H-NMR δ :
9	Me	(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-1.99(2H, m), 2.39(3H, s), 2.61-2.71(1H, m), 3.05(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.72-3.97(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.47(1H, s), 6.31-6.37(1H, m), 6.67(1H, d, J=9.2Hz), 7.23(2H, d, J=7.9Hz), 7.61(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).
10	F	(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-2.01(2H, m), 2.62-2.71(1H, m), 3.09(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.44(1H, d, J=2.0Hz), 3.72-3.81(1H, m), 3.86-3.95(1H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 5.38(1H, s), 6.33-6.38(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.07-7.14(2H, m), 7.70-7.76(2H, m), 7.92(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
11	Cl	(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.92-1.99(2H, m), 2.62-2.68(1H, m), 3.10(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=2.3Hz), 3.73-3.95(3H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.34(1H, s), 6.37-6.42(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.40(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.91(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.19(1H, d, J=2.6Hz).
12	Br	(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.62-2.72(1H, m), 3.09(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.96(3H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 5.31(1H, s), 6.31-6.36(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.58(4H, d, J=0.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).
13	I	(CDCl ₃) δ : 1.00(3H, s), 1.04(3H, s), 1.65-1.75(1H, m), 1.95-1.97(1H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.29(1H, dd, J=6.6, 13.5Hz), 3.48(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.57(1H, d, J=2.0Hz), 3.63-3.83(2H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.87(1H, s), 6.89(1H, d, J=9.2Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.83-7.88(3H, m), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.45(1H, t, J=6.3Hz).
14	Ph	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.90-1.97(2H, m), 2.63-2.70(1H, m), 3.11(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.47(1H, s), 3.76-4.01(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.48(1H, s), 6.45(1H, d, J=8.9Hz), 6.69(1H, d, J=8.9Hz), 7.39-8.21(11H, m).
15	NO ₂	(CDCl ₃) δ : 1.13(3H, s), 1.18(3H, s), 1.95-2.01(2H, m), 2.67-2.71(1H, m), 3.25(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.49(1H, s), 3.72-3.96(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.15(1H, s), 6.60(1H, s), 6.62(1H, s), 7.18(1H, d, J=7.6Hz), 7.84-7.92(2H, m), 8.14(1H, d, J=2.3Hz), 8.26(2H, d, J=8.6Hz).

【0059】

【表 4】

表 3 の続き

16	CN	(CDCl ₃) δ: 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.92-1.98(2H, m), 2.63-2.69(1H, m), 3.20(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.46(1H, d, J=2.3Hz), 3.73-3.96(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.18(1H, s), 6.54-6.57(1H, m), 6.62(1H, d, J=6.9Hz), 7.72(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(2H, d, J=8.2Hz), 7.88(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.15(1H, d, J=2.3Hz).
17	CF ₃	(CDCl ₃) δ: 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.63-2.69(1H, m), 3.16(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.45(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.96(3H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 5.25(1H, s), 6.45-6.50(1H, m), 6.65(1H, d, J=6.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.6Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 7.69(1H, d, J=8.2Hz), 7.84(1H, d, J=8.2Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.19(2H, d, J=2.3Hz).
18	CH ₂ Cl	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.05(3H, s), 1.64-1.72(1H, m), 1.96(2H, m), 2.64(1H, m), 2.26-3.31(1H, m), 3.50(1H, dd, J=6.6, 14.2Hz), 3.58(1H, s), 3.63-3.93(2H, m), 4.81(2H, s), 5.08(1H, d, J=9.2Hz), 6.88(1H, s), 6.89(1H, d, J=9.2Hz), 7.51(2H, d, J=7.9Hz), 7.83-7.94(4H, m), 8.40-8.44(1H, m).
19	OMe	(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-1.98(2H, m), 2.61-2.67(1H, m), 3.04(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=1.7Hz), 3.72-3.81(1H, m), 3.84(3H, s), 3.86-3.97(2H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.51(1H, s), 6.27-6.32(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.68(2H, d, J=8.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).
20	OEt	(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.42(3H, t, J=6.9Hz), 1.92-2.00(2H, m), 2.61-2.70(1H, m), 3.03(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.72-3.97(3H, m), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.52(1H, s), 6.25-6.30(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 6.89(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.6Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
21	SO ₂ F	(DMSO-d ₆) δ: 1.03(3H, s), 1.06(3H, s), 1.61-1.77(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.59-2.66(1H, m), 3.32-3.39(1H, m), 3.52(1H, dd, J=5.9, 13.5Hz), 3.60(1H, s), 3.66-3.84(2H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.89(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.87(2H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.16(2H, d, J=6.5Hz), 8.25(2H, d, J=8.3Hz), 8.78(1H, t, J=5.9Hz).
22	CO ₂ H	(DMSO-d ₆) δ: 1.03(3H, s), 1.06(3H, s), 1.66-1.73(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.28-3.42(1H, m), 3.51(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.60(1H, s), 3.63-3.81(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.84-8.02(6H, m), 8.56(1H, t, J=6.3Hz), 13.17(1H, s).

【0060】

【表 5】



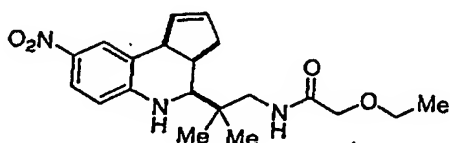
実施例 番号	Z	¹ H-NMR δ:
23		(CDCl ₃) δ: 0.83(3H, s), 0.99(3H, s), 2.43(3H, s), 2.27-2.61 (5H, m), 3.74 (2H, t, J=6.3Hz), 3.82(1H, d, J=3.0Hz), 4.80(1H, dd, J=8.9, 14.4Hz), 6.41(2H, s), 6.59(1H, d, J=8.6Hz), 6.69(1H, s), 7.08(1H, d, J=1.6Hz), 7.20(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.29(1H, d, J=8.3Hz), 7.69(2H, d, J=8.2Hz).
24		(DMSO-d ₆) δ: 0.99(3H, s), 1.02(3H, s), 1.64-1.79(1H, m), 1.91-1.99(1H, m), 2.56-2.62(1H, m), 3.24-3.46(2H, m), 3.58-3.63(1H, m), 3.75 (1H, q, J=8.3Hz), 5.02(1H, d, J=7.3Hz), 6.25(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.30(1H, dd, J=1.7, 8.4Hz), 7.37(1H, s), 7.62(1H, d, J=8.3Hz), 7.84(1H, d, J=8.2Hz), 8.43(1H, t, J=5.6Hz).
25		(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.65-2.68(1H, m), 3.06(1H, s), 3.17(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.40(1H, s), 3.70-3.94(2H, m), 4.91(1H, s), 5.05(1H, d, J=6.9Hz), 6.60-6.64(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.64(2H, m), 7.72(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(2H, d, J=8.2Hz).

【0061】

【実施例 26】 (3 a R*, 4 S*, 9 b S*) - 2-エトキシ-N-[2-メチル-2-(8-ニトロ-3 a, 4, 5, 9 b-テトラヒドロ-3 H-シクロペンタ [c] キノリン-4-イル) -プロピル]-1-アセタミドの製造

【0062】

【化 5】



【0063】

実施例 1 - (2) でえられた (3 a R*, 4 S*, 9 b S*) - 2-メチル-2-(8-ニトロ-3 a, 4, 5, 9 b-テトラヒドロ-3 H-シクロペンタ [c] キノリン-4-イル) -プロピルアミン 100 mg、エトキシ酢酸 0.04 ml

をN, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、4-メチルモルホリン0.1ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール60.0mgおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩90.0mgを加えた。室温で2時間攪拌した後、水および酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒 ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、標題化合物80.0mgを得た。物性値を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.04(3H, s), 1.09(3H, s), 1.23(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.25-2.33(1H, m), 2.43-2.53(1H, m), 2.82-2.89(1H, m), 2.98(1H, dd, $J=5.5, 14.2\text{Hz}$), 3.29(3H, s), 3.56(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.66(1H, dd, $J=8.3, 14.2\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.96(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.90(1H, brs), 5.78(1H, brs), 5.97(1H, brs), 6.60(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.81(1H, brs), 7.83-7.86(2H, m).

以下、実施例26と同様にして実施例27～131に示す化合物を製造した。えられた化合物の物性値を表5～14に示す。

【0064】

【表6】

表5

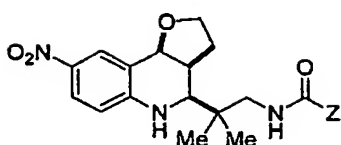


実施例 番号	B	Q	$^1\text{H-NMR}$
27	CH_2	H	(CDCl_3) δ : 1.05(3H, s), 1.09(3H, s), 2.28(1H, dd, $J=7.9, 14.5\text{Hz}$), 2.43-2.52(1H, m), 2.58(1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 2.83-2.92(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.31(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 3.67(1H, dd, $J=8.3, 14.5\text{Hz}$), 3.94(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 4.11(2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 4.87(1H, brs), 5.76-5.78(1H, m), 5.96-5.98(1H, m), 6.59(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, brs), 7.81(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.83(1H, s).
28	$\text{CH}(\text{Me})$	Me	(CDCl_3) δ : 1.04(3H, s), 1.09(3H, s), 1.46(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.24-2.35(1H, m), 2.41-2.54(1H, m), 2.84-3.02(3H, m), 3.26(1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.38 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.59(1H, dd, $J=8.3, 14.9\text{Hz}$), 3.74(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.96(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.88 (1H, brs), 5.77(1H, brs), 5.96-5.98(1H, m), 6.61(1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 7.21(1H, brs), 7.83-7.86 (1H, m).

【0065】

【表 7】

表 6

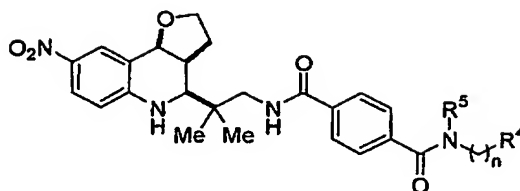




実施例 番号	Z	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:
29		1.12(3H, s), 1.18(3H, s), 1.94-2.02(2H, m), 2.64-2.73(1H, m), 3.12(1H, dd, J=5.3, 14.2Hz), 3.45(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.96(3H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.37(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.45(1H, dd, J=4.6, 6.6Hz), 7.82-7.88(1H, m), 7.93(1H, dd, J=3.0, 9.2Hz), 8.14(1H, d, J=7.6Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz), 8.27-8.34(1H, m), 8.55(1H, d, J=5.0Hz).
30		1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.64-2.73(1H, m), 3.18(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.47(1H, s), 3.73-3.96(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.28(1H, s), 6.57-6.62(1H, m), 6.64(1H, d, J=9.2Hz), 7.39(1H, m), 7.90(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.09(1H, d, J=7.9Hz), 8.18(1H, d, J=2.6Hz), 8.74(1H, brs), 8.96(1H, brs).
31		1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.67-2.70(1H, m), 3.17(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.44(1H, s), 3.76-3.96(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.17(1H, s), 6.51(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.57(2H, d, J=5.6Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, s), 8.75(2H, d, J=4.3Hz).
32		1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.92-2.01(2H, m), 2.62-2.72(1H, m), 3.04(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.45(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.95(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.32(1H, s), 6.50-6.52(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, d, J=3.3Hz), 7.16-7.23(1H, m), 7.45(1H, d, J=1.0Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.21(1H, d, J=2.6Hz).
33		1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.92-2.01(2H, m), 2.62-2.69(1H, m), 3.08(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.46(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.96(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.29(1H, s), 6.20(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, dd, J=3.6, 5.0Hz), 7.17(1H, d, J=7.6Hz), 7.49-7.15(1H, m), 7.93(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.21(1H, d, J=2.3Hz).

【0066】

【表 8】

表 7



実施例 番号	R ⁴	R ⁵	n	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ:
34	Me	H	0	1.02(3H, s), 1.06(3H, s), 1.62-1.77(1H, m), 1.95-2.01(1H, m), 2.60-2.66(1H, m), 2.80(3H, d, J=4.6Hz), 3.38-3.41(1H, m), 3.52(1H, dd, J=5.9, 13.5Hz), 3.60(1H, s), 3.63-3.84(2H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.96(6H, m), 8.50-8.57(2H, m).
35	Pr ⁱ	H	0	1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.17(6H, d, J=6.6Hz), 1.62-1.73(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.28-3.37(1H, m), 3.51(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.84(2H, m), 4.06-4.16(1H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.99(6H, m), 8.33(2H, d, J=7.6Hz), 8.51(1H, m).
36	Pr ⁱ	H	1	0.89(6H, d, J=6.6Hz), 1.02(3H, s), 1.06(3H, s), 1.61-1.77(1H, m), 1.80-1.98(2H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.09(2H, t, J=6.3Hz), 3.28-3.39(1H, m), 3.52(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.88(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.99(6H, m), 8.50(1H, t, J=5.9Hz), 8.58(1H, t, J=5.6Hz).
37		H	0	0.55-0.61(2H, m), 0.64-0.74(2H, m), 1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.65-1.73(1H, m), 1.95-1.98(2H, m), 2.63-2.66(1H, m), 2.82-2.89(1H, m), 3.27-3.39(1H, m), 3.51(1H, dd, J=5.9, 13.9Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.84(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.99(6H, m), 8.48-8.56(2H, m).
38		H	0	1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.27-1.39(4H, m), 1.59-1.81(7H, m), 1.96-1.98(1H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.28-3.39(1H, m), 3.51(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.81(3H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.84-7.95(6H, m), 8.31(1H, d, J=7.9Hz), 8.50(1H, t, J=5.6Hz).
39	CF ₃	H	1	1.03(3H, s), 1.06(3H, s), 1.65-1.73(1H, m), 1.95(1H, m), 2.63(1H, m), 3.34-3.39(1H, m), 3.52(1H, dd, J=5.9, 13.5Hz), 3.60(1H, s), 3.66-3.80(2H, m), 4.08-4.14(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.95(6H, m), 8.52-8.54(1H, m), 9.22(1H, t, J=5.9Hz).
40	OMe	H	0	1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.65-1.76(1H, m), 1.95-1.98(1H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.28-3.37(1H, m), 3.51(1H, dd, J=5.9, 13.5Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.83(2H, m), 3.71(3H, s), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.80-7.95(6H, m), 8.52(1H, t, J=6.3Hz), 11.88(1H, s).

【0067】

【表 9】

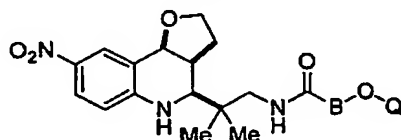
表 7 の続き

4 1	OMe	H	2	1.02(3H, s), 1.06(3H, s), 1.65-1.73(1H, m), 1.96 (1H, m), 2.64(1H, m), 3.26-3.42(1H, m), 3.45(3H, s), 3.59(1H, s), 3.66-3.81(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.84-7.94(6H, m), 8.51(1H, m), 8.65(1H, m).
4 2	CN	H	1	1.03(3H, s), 1.06(3H, s), 1.66-1.77(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.64-2.67(1H, m), 3.29-3.37(1H, m), 3.52(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.60(1H, s), 3.67-3.84(2H, m), 4.34(2H, d, J=5.6Hz), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.87(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.94(6H, s), 8.49-8.56(1H, m), 9.32(1H, t, J=5.6Hz).
4 3	Me	Me	0	1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.61-1.77(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.63-2.66(1H, m), 2.88(3H, s), 2.99(3H, s), 3.28-3.39(1H, m), 3.51(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.83(2H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.84-7.95(4H, m), 8.46-8.51(1H, m).
4 4	-(CH ₂) ₄		0	1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.69-1.98(8H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.23-3.30(2H, m), 3.37-3.88(5H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.90(1H, d, J=9.2Hz), 7.58(2H, d, J=8.3Hz), 7.84-7.99(4H, m), 8.47-8.52(1H, m).

【0068】

【表 10】

表 8

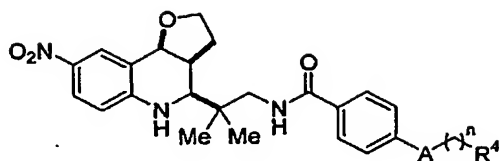


実施例 番号	B	Q	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:
4 5	CH ₂	Me	1.05(3H, s), 1.10(3H, s), 1.86-2.00(2H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 2.90(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.37(1H, d, J=2.0Hz), 3.42(3H, s), 3.69-3.80(1H, m), 3.89(3H, s), 3.89-3.92(1H, m), 5.12(1H, d, J=7.3Hz), 5.26(1H, s), 6.60(1H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, brs), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.23(1H, d, J=2.6Hz).
4 6	CH ₂	Ph	1.02(6H, s), 1.88-1.97(2H, m), 2.53-2.59(1H, m), 2.95(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.21(1H, d, J=2.0Hz), 3.71-3.94(3H, m), 4.51(2H, s), 5.04(1H, d, J=6.9Hz), 5.09(1H, s), 6.58(1H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, brs), 6.85 (2H, d, J=7.9Hz), 7.02(1H, t, J=7.3Hz), 7.23- 7.29(2H, m), 7.94(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.24(1H, d, J=2.3Hz).

【0069】

【表 11】

表 9



実施例 番号	A	n	R ⁴	¹ H-NMR δ:
47			Et	(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.23(3H, t, J=7.6Hz), 1.93-2.02(2H, m), 2.61-2.73(3H, m), 3.05(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.98(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.48(1H, s), 6.33-6.38(1H, m), 6.67(1H, d, J=9.2Hz), 7.25(2H, d, J=7.3Hz), 7.64(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.7Hz).
48			Pr ⁴	(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.24(6H, t, J=6.9Hz), 1.97(1H, m), 2.66(1H, m), 2.91-3.08(1H, m), 3.43(1H, s), 3.75-3.99(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.6Hz), 5.49(1H, s), 6.36(1H, m), 6.65-6.69(1H, m), 7.26(3H, d, J=3.0Hz), 7.65(2H, d, J=7.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.20(1H, s).
49	単結合	1	OH	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.65-1.72(1H, m), 1.94-1.97(1H, m), 2.61-2.64(1H, m), 3.26-3.39(1H, m), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.58(1H, s), 3.66-3.80(2H, m), 4.45(2H, d, J=5.6Hz), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.29(1H, t, J=5.6Hz), 6.88(1H, s), 6.89(1H, d, J=9.2Hz), 7.38(2H, d, J=7.9Hz), 7.81(2H, d, J=7.9Hz), 7.88(1H, s), 7.94(1H, s), 8.34(1H, s).
50	単結合	1	OAc	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.05(3H, s), 1.61-1.72(1H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.60-2.69(1H, m), 3.26-3.34(1H, m), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.58(1H, s), 3.63-3.83(2H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.12(2H, s), 6.89(2H, d, J=9.2Hz), 7.43(2H, d, J=7.9Hz), 7.82-7.95(4H, m), 8.40(1H, t, J=5.9Hz).
51	CO	0	Me	(CDCl ₃) δ: 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-1.99(2H, m), 2.62(3H, s), 2.63-2.70(1H, m), 3.15(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.45(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.95(3H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 5.30(1H, s), 6.49-6.54(1H, m), 6.65(1H, d, J=9.2Hz), 7.81(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.99(2H, d, J=8.6Hz), 8.19(1H, d, J=2.3Hz).

【0070】

【表 12】

表 9 の続き

5 2	CO ₂	0	Me	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.63-2.73(1H, m), 3.13(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.46(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.90(3H, m), 3.94(3H, s), 5.10(1H, d, J=7.3Hz), 5.31(1H, s), 6.44-6.49(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.78(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.09(2H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
5 3	CO ₂	0	Et	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.40(3H, t, J=7.3Hz), 1.94-2.03(2H, m), 2.67-2.73(1H, m), 3.11(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.44(1H, brs), 3.76-3.79(1H, m), 3.83-3.97(2H, m), 4.04(2H, q, J=7.3Hz), 5.11(1H, d, J=7.3Hz), 5.31(1H, s), 6.30-6.40(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 7.77(2H, d, J=8.3Hz), 7.95(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.10(2H, d, J=8.3Hz), 8.21(1H, brs).
5 4	CO ₂	2	Cl	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.94-2.02(2H, m), 2.67-2.70(1H, m), 3.13(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.44(1H, brs), 3.64-3.96(5H, m), 4.59(3H, t, J=5.6Hz), 5.10(1H, d, J=7.3Hz), 5.29(1H, s), 6.36-6.43(1H, m), 6.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.79(2H, d, J=8.3Hz), 7.93(1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 8.12(2H, d, J=8.3Hz), 8.21(1H, d, J=2.3Hz).
5 5	CO ₂	2	OMe	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.94-2.03(2H, m), 2.67-2.70(1H, m), 3.12(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.42(3H, s), 3.44(1H, brs), 3.73(1H, t, J=4.6Hz), 3.76-3.82(1H, m), 3.92(1H, q, J=7.9Hz), 4.49(2H, t, J=4.6Hz), 5.10(1H, d, J=7.3Hz), 5.30(1H, s), 6.30-6.41(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.77(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.12(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.6Hz).
5 6	CO ₂	2	NMe ₂	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.94-2.03(2H, m), 2.34(6H, s), 2.64-2.66(1H, m), 2.73(2H, t, J=5.6Hz), 3.12(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.44(1H, s), 3.73-3.82(1H, m), 3.88-3.96(2H, m), 4.45(2H, t, J=5.6Hz), 5.10(1H, d, J=7.3Hz), 5.31(1H, s), 6.37-6.39(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 7.76(2H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.10(2H, d, J=8.3Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz).
5 7	COS	0	Et	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.36(3H, t, J=7.6Hz), 1.94-2.02(2H, m), 2.63-2.73(1H, m), 3.09(1H, q, J=7.6Hz), 3.11-3.15(1H, m), 3.43(1H, brs), 3.75-3.82(1H, m), 3.87-3.97(2H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.29(1H, s), 6.30-6.40(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.78(2H, d, J=8.6Hz), 7.74(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.00(2H, d, J=8.6Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz).

【0071】

【表 13】


表 9 の続き

58	COS	1	CF ₃	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.94-2.02(2H, m), 2.67-2.73(1H, m), 3.15(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.44(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.95(5H, m), 5.10(1H, d, J=7.3Hz), 5.24(1H, s), 6.43-6.48(1H, m), 6.65(1H, d, J=9.2Hz), 7.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.03(2H, d, J=8.6Hz), 8.20(1H, d, J=7.6Hz).
59	COS	2	OH	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.91-2.02(2H, m), 2.67-2.69(1H, m), 2.89(1H, t, J=5.6Hz), 3.12(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.31(2H, t, J=5.9Hz), 3.44(1H, brs), 3.73-3.82(1H, m), 3.85-3.96(4H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.28(1H, s), 6.41-6.44(1H, m), 6.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.79(2H, d, J=8.6Hz), 7.94(1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 8.02(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.3Hz).
60	COS	2	NMe ₂	(CDCl ₃) δ : 1.12(3H, s), 1.17(3H, s), 1.93-2.02(2H, m), 2.32(6H, s), 2.61(1H, t, J=6.6Hz), 2.67-2.70(1H, m), 3.11(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.44(1H, s), 3.73-3.82(1H, m), 3.87-3.96(4H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.28(1H, s), 6.30-6.39(1H, m), 6.66(1H, d, J=9.2Hz), 7.77(2H, d, J=8.3Hz), 7.94(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.02(2H, d, J=8.3Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz).
61	O	0	H	(CDCl ₃) δ : 1.09(3H, s), 1.17(3H, s), 1.91-2.00(2H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.99(1H, dd, J=5.0, 14.5Hz), 3.39(1H, d, J=1.7Hz), 3.74-3.99(3H, m), 5.03(1H, d, J=7.3Hz), 5.34(1H, s), 6.48(1H, dd, J=5.0, 8.3Hz), 6.56-6.62(3H, m), 7.42(2H, d, J=8.6Hz), 7.72(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.92(1H, brs), 8.06(1H, d, J=2.3Hz).
62	O	0	Pr ⁱ	(CDCl ₃) δ : 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.34(6H, d, J=6.3Hz), 1.97(2H, dd, J=7.6, 16.5Hz), 2.64-2.67(1H, m), 3.02(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.42(1H, s), 3.72-3.98(3H, m), 4.55-4.64(1H, m), 5.08(1H, d, J=6.6Hz), 5.52(1H, s), 6.26(1H, m), 6.67(1H, d, J=9.2Hz), 6.88(2H, d, J=9.2Hz), 7.66(2H, d, J=8.9Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
63	O	2	Me	(CDCl ₃) δ : 1.03(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.75-1.85(2H, m), 1.92-2.01(2H, m), 2.64-2.67(1H, m), 3.02(1H, dd, J=5.0, 14.5Hz), 3.42(1H, s), 3.72-3.98(5H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.52(1H, s), 6.27(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 6.90(2H, d, J=8.9Hz), 7.67(2H, d, J=8.9Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
64	O	2	Et	(CDCl ₃) δ : 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.41-1.52(2H, m), 1.72-1.79(2H, m), 1.92-2.01(2H, m), 2.64-2.67(1H, m), 3.03(1H, dd, J=5.3, 14.9Hz), 3.42(1H, s), 3.73-3.98(5H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.53(1H, s), 6.29(1H, brs), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 6.90(2H, d, J=8.9Hz), 7.67(2H, d, J=8.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.19(1H, d, J=2.3Hz).

【0072】

【表 14】

表 9 の続き

65	O	0	CF ₃	(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, s), 1.16(3H, s), 1.93-2.01(2H, m), 2.62-2.68(1H, m), 3.11(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.44(1H, d, J=2.0Hz), 3.73-3.81(1H, m), 3.86-3.95(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 5.32(1H, s), 6.36-6.41(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.27(2H, d, J=8.3Hz), 7.78(2H, d, J=8.6Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).
66	O	1	OMe	(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.92-1.99(2H, m), 2.64-2.69(1H, m), 3.03(1H, dd, J=5.0, 14.5Hz), 3.42(1H, d, J=2.0Hz), 3.46(3H, s), 3.72-3.98(3H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.20(2H, s), 5.48(1H, s), 6.28(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.05(2H, d, J=8.9Hz), 7.68(2H, d, J=8.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
67	O	2	Cl	(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.92-1.99(2H, m), 2.65-2.67(1H, m), 3.06(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, s), 3.73-3.96(5H, m), 4.24-4.32(2H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.48(1H, s), 6.31-6.36(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 6.93(1H, d, J=8.9Hz), 7.70(2H, d, J=8.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.19(1H, d, J=2.3Hz).
68	O	2	OMe	(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.92-1.99(2H, m), 2.64-2.67(1H, m), 3.02(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, s), 3.45(3H, s), 3.74-3.98(5H, m), 4.13-4.16(2H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 5.50(1H, s), 6.23-6.25(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.9Hz), 6.94(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.9Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).
69	O	2	OAc	(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.97(2H, dd, J=7.3, 16.8Hz), 2.10(3H, s), 2.65-2.67(1H, m), 3.04(1H, dd, J=5.3, 14.9Hz), 3.42(1H, s), 3.46(3H, s), 3.73-3.98(3H, m), 4.18-4.21(2H, m), 4.41-4.44(2H, m), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.48(1H, s), 6.27(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 6.93(2H, d, J=8.6Hz), 7.69(2H, d, J=8.9Hz), 7.93(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
70	O	2		(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.65-1.99(6H, m), 2.63(1H, m), 3.09-3.30(2H, m), 3.36-3.99(12H, m), 4.42(1H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.93(2H, d, J=9.2Hz), 7.06(1H, d, J=8.9Hz), 7.84-7.94(3H, m), 8.32(1H, d, J=2.3Hz).
71	OCO	0	Me	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.05(3H, s), 1.61-1.73(1H, m), 1.95-1.98(1H, m), 2.28(3H, s), 2.62-2.66(1H, m), 3.26-3.33(1H, m), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.58(1H, s), 3.63-3.83(2H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.89(2H, d, J=9.2Hz), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.84-7.95(4H, m), 8.42(1H, t, J=6.3Hz).

【0073】

【表 15】



表 9 の続き

7 2	S	0	Me	(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 1.92-2.01(2H, m), 2.49(3H, s), 2.61-2.71(1H, m), 3.05(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.42(1H, d, J=2.0Hz), 3.72-3.97(3H, m), 5.08(1H, d, J=7.9Hz), 5.44(1H, s), 6.30-6.35(1H, m), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.3Hz).
7 3	NH	0	H	(DMSO-d ₆) δ : 0.99(3H, s), 1.01(3H, s), 1.63-1.78(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.61-2.67(1H, m), 3.21(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.38-3.50(3H, m), 3.54(1H, s), 3.70-3.82(2H, m), 5.07(1H, d, J=6.9Hz), 5.56(2H, brs), 6.53(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.3Hz), 7.86(1H, dd, J=2.3, 9.2Hz), 7.94(1H, s).
7 4	NH	0	Me	(CDCl ₃) δ : 1.07(3H, s), 1.13(3H, s), 1.84-2.00(2H, m), 2.59-2.69(1H, m), 2.85(3H, s), 3.00(1H, dd, J=5.3, 14.9Hz), 3.42(1H, d, J=1.6Hz), 3.65-3.97(3H, m), 4.16(1H, brs), 5.07(1H, d, J=6.9Hz), 5.67(1H, s), 6.24-6.29(1H, m), 6.54(2H, d, J=8.6Hz), 6.66(1H, d, J=8.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.6Hz), 7.91(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 8.18(1H, d, J=2.3Hz).
7 5	NMe	0	Me	(DMSO-d ₆) δ : 0.97(3H, s), 1.01(3H, s), 1.64-1.71(1H, m), 1.94-2.00(1H, m), 2.56-2.66(1H, m), 3.17(3H, s), 3.20-3.27(1H, m), 3.21(3H, s), 3.44-3.47(1H, m), 3.53-3.58(1H, m), 3.61-3.68(1H, m), 3.72-3.81(1H, m), 5.06(1H, d, J=13.5Hz), 6.87(1H, d, J=13.5Hz), 7.17(2H, d, J=7.3Hz), 7.24(2H, d, J=7.3Hz), 7.65-7.77(2H, m), 7.86(1H, d, J=9.2Hz), 7.94(1H, s), 8.12(1H, brs).
7 6	NHCO	0	Me	(DMSO-d ₆) δ : 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.68(1H, q, J=10.6Hz), 1.82-2.00(1H, m), 2.06(3H, s), 2.60-2.70(1H, m), 3.27(1H, dd, J=6.6, 13.5Hz), 3.49(1H, dd, J=6.6, 13.5Hz), 3.57(1H, s), 3.66(1H, t, J=6.6Hz), 3.69(1H, q, J=7.9Hz), 5.08(1H, d, J=16.2Hz), 6.89(2H, d, J=8.9Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(2H, d, J=8.6Hz), 7.86(2H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.95(1H, d, J=2.6Hz), 8.26(1H, t, J=6.3Hz), 10.15(1H, s).
7 7	NHCO	0	Bu ^t	(CDCl ₃) δ : 1.09(3H, s), 1.15(3H, s), 1.75(9H, s), 1.91-2.01(1H, m), 2.61-2.71(1H, m), 3.07(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.44(1H, s), 3.72-3.80(1H, m), 3.84-3.95(2H, m), 5.07(1H, d, J=6.9Hz), 5.47(1H, s), 6.94-6.54(1H, m), 6.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.53(1H, s), 7.58(2H, d, J=8.9Hz), 7.68(2H, d, J=8.9Hz), 7.89(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.17(1H, d, J=2.6Hz).

【0074】

【表 16】

表 9 の続き

78	NHCO	0	CF ₃	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.65-1.76(1H, m), 1.90-2.01(1H, m), 2.61-2.70(1H, m), 3.22(1H, dd, J=6.6, 14.3Hz), 3.56-3.77(4H, m), 4.96(1H, d, J=7.3Hz), 6.68(1H, d, J=8.9Hz), 7.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.74(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.79(2H, d, J=8.9Hz), 7.88-7.94(2H, m), 10.30(1H, s).
79	NHCO	1	OH	(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.65-1.75(1H, m), 1.95-2.03(1H, m), 2.60-2.67(1H, m), 3.28(1H, dd, J=5.9, 13.2Hz), 3.49(1H, dd, J=5.9, 13.2Hz), 3.58(1H, s), 3.63-3.68(1H, m), 3.75-3.83(1H, m), 4.00(2H, d, J=5.9Hz), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 5.69(1H, t, J=5.9Hz), 6.89(1H, d, J=9.6Hz), 7.76-7.79(4H, m), 7.86(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.94(1H, brs), 8.27(1H, t, J=6.9Hz), 9.87(1H, s).
80	NHCO	1	OMe	(DMSO-d ₆) δ: 1.04(3H, s), 1.06(3H, s), 1.62-1.72(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.12(1H, s), 2.56-2.65(1H, m), 3.30-3.80(5H, m), 4.67(2H, s), 5.08(1H, d, J=6.9Hz), 6.89(2H, d, J=9.2Hz), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.83(2H, d, J=7.9Hz), 7.81-7.88(1H, m), 7.91(1H, s), 8.30(1H, brs), 10.31(1H, s).
81	NHCO	1	OAc	(DMSO-d ₆) δ: 1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.65-1.76(1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.63-2.69(1H, m), 3.29(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.34(3H, s), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.59(1H, s), 3.63-3.69(1H, m), 3.75-3.84(1H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.71-6.73(1H, m), 7.38(1H, m), 7.78-7.93(4H, m), 7.95-7.97(2H, m), 8.31(1H, t, J=5.9Hz), 10.38(1H, s).
82	NHCO	0		(DMSO-d ₆) δ: 1.03(3H, s), 1.05(3H, s), 1.65-1.75(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.51(1H, dd, J=7.3, 13.5Hz), 3.60(2H, s), 3.63-3.69(1H, m), 3.76-3.83(1H, m), 5.09(1H, d, J=6.9Hz), 6.89(2H, d, J=9.2Hz), 7.37(2H, d, J=8.9Hz), 7.40(2H, d, J=8.9Hz), 7.95(1H, d, J=2.6Hz), 8.04(2H, d, J=5.6Hz), 8.07(2H, d, J=5.6Hz), 7.91(1H, s), 8.31(1H, brs), 10.46(2H, s).
83	NHCO	0		(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.04(3H, s), 1.64-1.72(1H, m), 1.90-2.00(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.25-3.30(1H, m), 3.49(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.58(1H, s), 3.60-3.70(1H, m), 3.74-3.84(1H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.87(1H, s), 6.89(2H, d, J=8.9Hz), 7.69-7.88(8H, m), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 9.97(1H, s).
84	NHCOO	0	Bu ^t	(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.15(3H, s), 1.51(9H, s), 1.97(1H, dd, J=7.6, 16.8Hz), 2.61-2.71(1H, m), 3.04(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.43(1H, s), 3.73-3.80(1H, m), 3.86-3.96(2H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 5.48(1H, s), 6.30-6.36(1H, m), 6.67(2H, d, J=8.9Hz), 7.41(2H, d, J=8.9Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.20(1H, d, J=2.6Hz).

【0075】

【表 17】

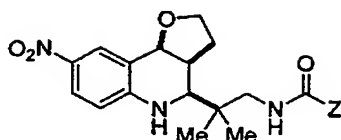
表 9 の続き

8 5	NHCONH	0	Et	(DMSO- d_6) δ : 1.01(3H, s), 1.03(3H, s), 1.05(3H, t, J=6.6Hz), 1.69(1H, q, J=9.6Hz), 1.94-2.00(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.11(2H, dt, J=12.9, 6.6Hz), 3.26(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.49(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.63-3.69(1H, m), 3.79(1H, t, J=6.6Hz), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.19(1H, t, J=6.6Hz), 6.88(2H, d, J=9.6Hz), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 7.74(2H, d, J=8.6Hz), 7.86(1H, dd, J=2.6, 9.6Hz), 7.95(1H, d, J=2.6Hz), 8.18(1H, d, J=6.3Hz), 8.69(1H, s).
8 6	NHCSNH	0	Me	(DMSO- d_6) δ : 0.89(3H, s), 0.99(3H, s), 1.64-1.75(1H, m), 1.94-1.97(1H, m), 2.09(3H, s), 2.60-2.66(1H, m), 3.21(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.35-3.51(2H, m), 3.54(1H, s), 3.62-3.67(1H, m), 3.78(1H, q, J=7.9Hz), 5.07(1H, d, J=7.9Hz), 5.61(1H, brs), 6.53(1H, d, J=8.3Hz), 6.87(2H, d, J=8.9Hz), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.85(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.94(1H, d, J=2.6Hz).

【0076】

【表 18】

表 10

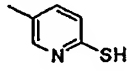
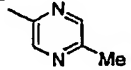


実施例 番号	Z	¹ H-NMR δ:
87		(CDCl ₃) δ : 1.10(3H, s), 1.16(3H, s), 1.92-2.01(2H, m), 2.63-2.73(1H, m), 3.04(1H, dd, J=5.6, 14.9Hz), 3.44-3.52(1H, m), 3.73-3.96(3H, m), 5.11(1H, d, J=6.9Hz), 5.23(1H, s), 6.45(1H, d, J=3.6Hz), 6.48-6.53(1H, m), 6.63(1H, d, J=9.2Hz), 7.05(1H, d, J=3.3Hz), 7.93(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.22(1H, d, J=2.3Hz).
88		(CDCl ₃) δ : 1.08(3H, s), 1.13(3H, s), 1.91-2.01(2H, m), 2.63-2.71(1H, m), 3.01(1H, dd, J=7.3, 14.9Hz), 3.44-3.52(1H, m), 3.76-3.93(3H, m), 5.10(1H, d, J=6.9Hz), 5.35(1H, s), 5.97(1H, m), 6.57(1H, d, J=0.9Hz), 6.64(1H, d, J=8.9Hz), 7.44(1H, s), 7.91-7.94(2H, m), 8.21(1H, d, J=2.6Hz).
89		(DMSO-d ₆) δ : 1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.61-1.72(1H, m), 1.95-1.99(1H, m), 2.64(1H, m), 3.32(1H, dd, J=6.6, 17.8Hz), 3.34(3H, s), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.59(1H, s), 3.66-3.88(2H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.89(1H, d, J=8.9Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.86(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.08(1H, dd, J=2.0, 7.9Hz), 8.48(1H, t, J=6.3Hz), 8.87(1H, d, J=1.7Hz).
90		(DMSO-d ₆) δ : 1.02(3H, s), 1.05(3H, s), 1.61-1.76(1H, m), 1.96-1.99(1H, m), 2.62-2.65(1H, m), 3.29-3.40(1H, m), 3.50(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.61(1H, d, J=2.0Hz), 3.63-3.81(2H, m), 5.09(1H, d, J=7.3Hz), 6.88(1H, s), 6.89(1H, d, J=9.2Hz), 7.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.86(2H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.24(1H, dd, J=2.3, 8.3Hz), 8.63(1H, t, J=6.3Hz), 8.83(1H, d, J=2.6Hz).
91		(DMSO-d ₆) δ : 0.98(3H, s), 1.01(3H, s), 1.63-1.71(1H, m), 1.93-1.96(1H, m), 2.60-2.62(1H, m), 3.24(1H, dd, J=6.6, 13.9Hz), 3.44(1H, dd, J=5.9, 13.5Hz), 3.55(1H, s), 3.63-3.68(1H, m), 3.78(1H, dd, J=7.6, 15.8Hz), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.34(1H, d, J=9.6Hz), 6.85(1H, s), 6.88(1H, d, J=9.2Hz), 7.85-7.88(1H, m), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.02(1H, d, J=2.3Hz), 8.10-8.12(1H, m), 11.97(1H, s).

【0077】

【表 19】

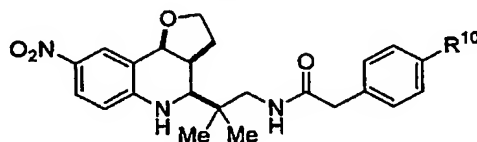
表 10 の続き

92		(DMSO-d ₆) δ: 0.99(3H, s), 1.02(3H, s), 1.64-1.71(1H, m), 1.94(1H, m), 2.60(1H, m), 3.23-2.28(1H, m), 3.46(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.56(1H, s), 3.66-3.80(2H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.85(1H, s), 6.88(1H, d, J=9.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.9Hz), 7.79(1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 7.86(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.17(1H, s), 8.35(1H, m), 13.75(1H, brs).
93		(DMSO-d ₆) δ: 1.02(3H, s), 1.04(3H, s), 1.61-1.76(1H, m), 1.85-1.99(1H, m), 2.59(3H, s), 2.66(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.51-3.83(4H, m), 5.08(1H, d, J=7.3Hz), 6.87(1H, s), 6.89(1H, d, J=9.2Hz), 7.87(1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.95(1H, d, J=2.3Hz), 8.62(1H, s), 8.75(1H, t, J=6.6Hz), 9.05(1H, s).

【0078】

【表 20】

表 11

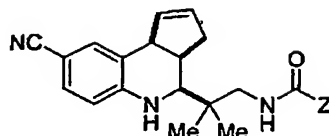


実施例 番号	R ¹⁰	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ:
94	Me	0.92(3H, s), 0.95(3H, s), 1.83-1.92(2H, m), 2.30(3H, s), 2.52(1H, m), 2.74(1H, dd, J=4.6, 14.5Hz), 3.08(1H, d, J=2.0Hz), 3.46(1H, d, J=15.5Hz), 3.53(1H, d, J=15.5Hz), 3.66-3.92(3H, m), 4.97(1H, d, J=7.3Hz), 5.11(1H, s), 5.60(1H, m), 6.55(1H, d, J=9.2Hz), 7.03(4H, s), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.22(1H, d, J=2.3Hz).
95	Br	0.97(6H, s), 1.84-1.93(2H, m), 2.49-2.59(1H, m), 2.77(1H, dd, J=5.0, 14.5Hz), 3.07(1H, d, J=2.0Hz), 3.44(1H, d, J=15.2Hz), 3.51(1H, d, J=15.2Hz), 3.68-3.92(3H, m), 4.98(1H, d, J=7.3Hz), 5.05(1H, s), 5.62(1H, m), 6.53(1H, d, J=8.9Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.3Hz), 8.23(1H, d, J=2.6Hz).
96	CF ₃	0.98(6H, s), 1.85-1.94(2H, m), 2.51-2.61(1H, m), 2.81(1H, dd, J=5.0, 14.5Hz), 3.13(1H, d, J=2.0Hz), 3.59(2H, s), 3.65-3.92(3H, m), 4.98(1H, d, J=6.9Hz), 5.07(1H, s), 5.64(1H, m), 6.55(1H, d, J=9.2Hz), 7.31(2H, d, J=7.9Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 7.92(1H, dd, J=2.6, 8.9Hz), 8.21(1H, d, J=2.3Hz).

【0079】

【表 21】

表 1 2

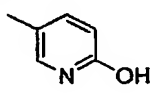
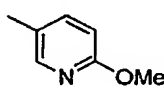
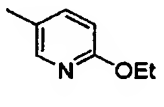
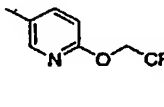
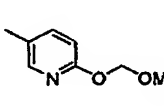
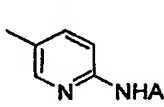
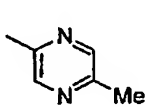


実施例 番号	Z	¹ H-NMR δ:
97		(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, s), 1.14(3H, s), 2.27-2.35(1H, m), 2.46-2.59(1H, m), 2.84-2.96(1H, m), 3.20(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.30(1H, d, J=1.7Hz), 3.80(1H, dd, J=7.9, 14.5Hz), 3.91(1H, d, J=8.6Hz), 5.77(1H, brs), 5.89(1H, brs), 6.33(1H, brs), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, s), 7.24-7.28(4H, m), 7.75(1H, d, J=8.9Hz).
98		(DMSO-d ₆) δ: 0.99(3H, s), 1.01(3H, s), 2.12-2.27(2H, m), 2.81-2.87(1H, m), 3.26-3.48(3H, m), 3.88(1H, d, J=8.2Hz), 5.71(1H, brs), 5.96(1H, brs), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, dd, J=1.7, 9.9Hz), 7.30(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 7.78(2H, d, J=8.9Hz), 7.83(1H, s), 8.23-8.31(1H, m), 11.20(1H, brs).
99		(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.13(3H, s), 2.24-2.34(1H, m), 2.47-2.56(1H, m), 2.96(3H, s), 3.16(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.30(1H, d, J=1.7Hz), 3.78(1H, dd, J=7.9, 14.5Hz), 3.89(1H, d, J=8.9Hz), 5.77(1H, brs), 5.87(1H, brs), 6.45-6.50(1H, m), 6.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.22(2H, m), 7.54-7.73(5H, m), 8.01(1H, s).
100		(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.03(3H, s), 2.19-2.36(2H, m), 2.79-2.89(1H, m), 3.30(1H, dd, J=6.6, 13.5Hz), 3.38(1H, d, J=1.7Hz), 3.49(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.90(1H, d, J=8.3Hz), 5.70(1H, d, J=5.3Hz), 5.99(2H, brs), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.30(1H, s), 7.47-7.52(1H, m), 8.14-8.18(1H, m), 8.53-8.58(1H, m), 8.69(1H, dd, J=1.7, 4.6Hz), 8.97(1H, d, J=2.0Hz).
101		(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 2.26-2.37(1H, m), 2.47-2.56(1H, m), 2.61(3H, s), 2.84-2.94(1H, m), 3.22(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.33(1H, d, J=2.0Hz), 3.79(1H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 3.91-4.02(1H, m), 4.57(1H, s), 5.75-5.79(1H, m), 5.87-5.89(1H, m), 6.55-6.59(1H, m), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.17-7.25(2H, m), 7.96(1H, dd, J=2.3, 7.9Hz), 8.44(1H, d, J=2.3Hz).
102		(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.14(3H, s), 2.26-2.34(1H, m), 2.46-2.56(1H, m), 3.25(1H, dd, J=5.9, 14.2Hz), 3.31(1H, d, J=1.9Hz), 3.77(1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.90(1H, d, J=8.3Hz), 5.78(1H, brs), 5.89(1H, brs), 6.48(1H, brs), 6.65(1H, d, J=8.9Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, d, J=2.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, dd, J=2.3, 8.3Hz), 8.70(1H, d, J=2.6Hz).

【0080】

【表 22】




表 12 の続き

103		(DMSO-d ₆) δ: 0.96(3H, s), 0.99(3H, s), 2.25-2.49(2H, m), 2.73-2.89(1H, m), 3.20(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.39-3.45(1H, m), 3.87(1H, d, J=7.3Hz), 5.69(1H, d, J=5.3Hz), 5.95-6.00(2H, m), 6.33(1H, d, J=9.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.30(1H, s), 7.85(1H, dd, J=2.3, 9.6Hz), 8.00(1H, d, J=2.3Hz), 8.07-8.10(1H, m), 11.95(1H, brs).
104		(DMSO-d ₆) δ: 0.97(3H, s), 1.00(3H, s), 2.17-2.34(2H, m), 2.73-2.89(1H, m), 3.18-3.29(2H, m), 3.37-3.44(1H, m), 3.39-3.47(3H, s), 3.86-3.89(1H, m), 5.69(1H, d, J=5.9Hz), 5.96-5.99(2H, m), 6.38(1H, d, J=9.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.21(1H, dd, J=1.7, 8.3Hz), 7.30(1H, s), 7.86(1H, dd, J=2.6, 9.6Hz), 8.05-8.09(1H, m), 8.34(1H, d, J=2.6Hz).
105		(DMSO-d ₆) δ: 0.96(3H, s), 1.01(3H, s), 1.23(3H, t, J=6.9Hz), 2.18-2.29(2H, m), 2.73-2.89(1H, m), 3.11-3.28(2H, m), 3.44(1H, dd, J=6.3, 13.9Hz), 3.86-3.98(3H, m), 5.69(1H, d, J=5.3Hz), 5.97-6.00(2H, m), 6.34(1H, d, J=14.8Hz), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.22(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.35(1H, s), 7.85(1H, dd, J=2.6, 9.6Hz), 8.08(1H, brs), 8.33(1H, d, J=2.3Hz).
106		(CDCl ₃) δ: 1.08(3H, s), 1.12(3H, s), 2.28-2.34(1H, m), 2.46-2.55(1H, m), 2.84-2.94(1H, m), 3.20(1H, dd, J=6.3, 14.8Hz), 3.48(1H, d, J=6.9Hz), 3.63(1H, dd, J=1.3, 13.2Hz), 3.90(1H, d, J=8.6Hz), 4.50(1H, brs), 4.53-4.67(2H, m), 5.77(1H, d, J=4.6Hz), 5.89(1H, d, J=4.6Hz), 6.32-6.37(1H, m), 6.57-6.64(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.58(1H, dd, J=2.6, 9.9Hz), 8.02(1H, d, J=2.6Hz).
107		(DMSO-d ₆) δ: 0.97(3H, s), 1.00(3H, s), 2.26-2.35(2H, m), 2.76-2.83(1H, m), 3.18-3.26(1H, m), 3.29(3H, s), 3.44(1H, dd, J=6.3, 13.5Hz), 3.87(1H, d, J=6.6Hz), 5.27(2H, s), 5.69(1H, d, J=5.3Hz), 5.96-5.99(2H, m), 6.44(1H, dd, J=3.0, 9.6Hz), 6.85(1H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.30(1H, s), 7.90(1H, dd, J=2.6, 9.6Hz), 8.17(1H, brs), 8.31(1H, d, J=2.3Hz).
108		(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24-2.34(1H, m), 2.47-2.58(1H, m), 2.87-2.93(1H, m), 3.22(1H, dd, J=5.6, 14.2Hz), 3.31(1H, s), 3.77(1H, dd, J=9.9, 13.2Hz), 3.90(1H, d, J=8.3Hz), 4.56(1H, brs), 5.78(1H, brs), 5.88(1H, brs), 6.48(1H, brs), 6.66(1H, d, J=8.6Hz), 7.18(1H, s), 7.21(1H, s), 8.03(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.25(1H, d, J=8.6Hz), 8.32(1H, brs), 8.65(1H, d, J=2.0Hz).
109		(CDCl ₃) δ: 1.10(3H, s), 1.15(3H, s), 2.26-2.35(1H, m), 2.47-2.60(1H, m), 2.65(3H, s), 2.84-2.94(1H, m), 3.25(1H, dd, J=5.9, 14.2Hz), 3.32(1H, d, J=1.7Hz), 3.75(1H, dd, J=7.9, 14.2Hz), 3.90(1H, d, J=8.3Hz), 5.78(1H, brs), 5.90(1H, brs), 6.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.19-7.23(2H, m), 8.01(1H, brs), 8.37(1H, d, J=1.0Hz), 9.21(1H, d, J=1.3Hz).

【0081】

【表 23】

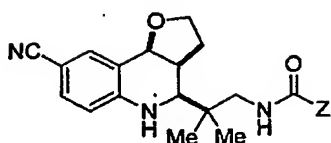
表 12 の続き

110		(DMSO- d_6) δ : 0.97(3H, s), 0.99(3H, s), 2.18-2.34(2H, m), 2.76-2.86(1H, m), 3.14(1H, dd, $J=5.9, 13.5\text{Hz}$), 3.48(1H, dd, $J=6.3, 13.5\text{Hz}$), 3.87(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.69(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.96-5.99(2H, m), 6.06(1H, dd, $J=2.6, 5.6\text{Hz}$), 6.83-6.91(3H, m), 7.21(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.30(1H, s), 7.83-7.93(1H, m), 11.42(1H, brs).
111		(CDCl $_3$) δ : 1.06(3H, s), 1.09(3H, s), 2.24-2.33(1H, m), 2.47-2.58(1H, m), 2.81-2.91(1H, m), 3.00(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.28(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 3.85(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 5.76(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 5.86-5.88(1H, m), 6.04-6.09(1H, m), 6.53(1H, dd, $J=1.6, 4.0\text{Hz}$), 6.65-6.71(2H, m), 7.16-7.20(2H, m), 7.26(1H, s).
112		(CDCl $_3$) δ : 1.08(3H, s), 1.12(3H, s), 2.25-2.33(1H, m), 2.47-2.57(1H, m), 2.83-2.94(1H, m), 3.17(1H, dd, $J=5.9, 14.2\text{Hz}$), 3.32(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.72(1H, dd, $J=7.9, 14.5\text{Hz}$), 3.90(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.75-5.80(1H, m), 5.89-5.93(1H, m), 6.50(1H, dd, $J=1.7, 3.3\text{Hz}$), 6.54(1H, brs), 6.64(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.09(1H, dd, $J=0.7, 3.6\text{Hz}$), 7.19-7.22(2H, m), 7.43(1H, dd, $J=1.0, 1.7\text{Hz}$).

【0082】

【表 2 4】

表 1 3



実施例 番号	Z	$^1\text{H-NMR } \delta$:
113		(CDCl_3) δ : 1.10(3H, s), 1.14(3H, s), 1.94-2.03(2H, m), 2.64-2.67(1H, m), 3.10(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.70-3.78(1H, m), 3.84-3.94(2H, m), 4.97(1H, brs), 5.05(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.35(1H, brs), 6.66(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26-7.29(3H, m), 7.55(1H, s), 7.75(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).
114		(CDCl_3) δ : 1.08(3H, s), 1.13(3H, s), 1.42(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.93-2.03(2H, m), 2.62-2.65(1H, m), 3.03(1H, dd, $J=5.3, 14.5\text{Hz}$), 3.36(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.70-3.78(1H, m), 3.84-3.94(2H, m), 4.01(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 5.04(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.13(1H, s), 6.21-6.26(1H, m), 6.67(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.27(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.66(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).
115		(CDCl_3) δ : 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.93-2.05(2H, m), 2.02(3H, s), 2.63-2.66(1H, m), 3.05(1H, dd, $J=5.6, 14.9\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.73-3.78(1H, m), 3.89(2H, dd, $J=7.9, 16.2\text{Hz}$), 5.04(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 5.07(1H, s), 6.32-6.35(1H, m), 6.67 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38(1H, brs), 7.55-7.59(3H, m), 7.67(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).
116		(CDCl_3) δ : 1.09(3H, s), 1.15(3H, s), 1.92-2.02(2H, m), 2.61-2.71(1H, m), 3.05(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.39(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 3.71-3.94(3H, m), 4.88(1H, s), 5.07(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.51(1H, brs), 6.64(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.28(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).
117		(CDCl_3) δ : 1.09(3H, s), 1.14(3H, s), 1.93-2.03(2H, m), 2.60-2.69(1H, m), 3.07(1H, dd, $J=5.6, 14.5\text{Hz}$), 3.37(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.40-3.93(3H, m), 4.36(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.42(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.05(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.30(1H, m), 6.67(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97(1H, dd, $J=2.3, 6.9\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.71(2H, dd, $J=2.0, 6.6\text{Hz}$).
118		(DMSO-d_6) δ : 0.99(3H, s), 1.02(3H, s), 1.68-1.76(1H, m), 1.91-2.10(1H, m), 2.62-2.72(1H, m), 3.21-3.50(4H, m), 3.62-3.66(2H, m), 3.72 (2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 5.01(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.25(1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.98(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.81(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.21(1H, brs).

【0083】

【表 25】

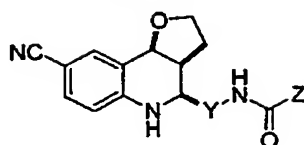
表 13 の続き

119		(CDCl ₃) δ: 1.09(3H, s), 1.13(3H, s), 1.93-2.05(2H, m), 2.10(1H, s), 2.60-2.70(1H, m), 3.50(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.37(1H, d, J=2.0Hz), 3.70-3.78(1H, m), 3.85-3.93(2H, m), 4.20(2H, t, J=4.6Hz), 4.43(1H, t, J=7.3Hz), 5.05(1H, d, J=6.9Hz), 6.28-6.31(1H, m), 6.68(1H, d, J=8.6Hz), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.27(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.68(2H, d, J=8.6Hz).
120		(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, s), 1.15(3H, s), 1.93-2.04(2H, m), 2.62-2.72(1H, m), 3.18(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.40(1H, d, J=2.0Hz), 3.70-3.94 (3H, m), 4.48(1H, brs), 5.06(1H, d, J=7.3Hz), 6.55-6.59(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.6Hz), 7.24(1H, d, J=2.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.52(1H, d, J=1.7Hz), 8.04(1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.72(1H, d, J=2.3Hz).
121		(CDCl ₃) δ: 1.08(3H, s), 1.12(3H, s), 1.36(3H, t, J=6.6Hz), 1.92-2.00(2H, m), 2.63-2.66(1H, m), 3.05(1H, dd, J=5.3, 14.5Hz), 3.33(1H, d, J=6.6Hz), 3.36(1H, s), 3.73-4.05(5H, m), 5.05(1H, d, J=6.9Hz), 6.34-6.42(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.35-7.39(1H, m), 7.55-8.21(3H, m).
122		(CDCl ₃) δ: 1.08(3H, s), 1.13(3H, s), 1.91-1.98(2H, m), 2.63(1H, m), 3.10(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.31-3.37(1H, m), 3.73-4.05 (3H, m), 4.57-4.67(2H, m), 5.05(1H, d, J=6.9Hz), 6.42-6.64(2H, m), 7.52(1H, s), 7.61(1H, dd, J=2.7, 9.9Hz), 7.85-8.22(4H, m).
123		(DMSO-d ₆) δ: 1.01(3H, s), 1.03(3H, s), 1.69-1.77(1H, m), 1.92-1.95(1H, m), 2.11(3H, s), 2.56-2.63(1H, m), 3.25-3.40(1H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.59-3.65(1H, m), 3.72-3.80(1H, m), 5.03(1H, d, J=7.3Hz), 6.27(1H, s), 6.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.37(1H, s), 8.12(1H, d, J=8.9Hz), 8.91(1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.42(1H, t, J=6.3Hz), 8.75(1H, d, J=2.0Hz), 10.76(1H, s).
124		(DMSO-d ₆) δ: 1.47(6H, s), 2.01(3H, s), 3.20-3.28(2H, m), 3.33(2H, m), 3.72-3.81(4H, m), 4.94(1H, d, J=5.3Hz), 6.23(1H, d, J=3.6Hz), 7.07(1H, d, J=3.3Hz), 7.79-7.84(1H, m), 7.97(1H, dd, J=1.6, 8.6Hz), 8.15(1H, d, J=8.9Hz), 8.35(1H, s), 8.55(1H, t, J=1.7Hz), 11.08(1H, s).
125		(CDCl ₃) δ: 1.11(3H, s), 1.16(3H, s), 1.93-2.05(2H, m), 2.60-2.67(4H, m), 3.14(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 3.39(1H, s), 3.70-3.96(2H, m), 5.05(1H, d, J=7.3Hz), 6.65(1H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, d, J=6.9Hz), 7.55(1H, s), 8.02(1H, brs), 8.37(1H, s), 9.21(1H, s).

【0084】

【表 26】

表 14



実施例 番号	Y	Z	¹ H-NMR δ:
126			(CDCl ₃) δ: 1.13(3H, d, J=7.3Hz), 1.80-2.00(4H, m), 2.58(1H, dq, J=3.3, 8.3Hz), 3.40-3.44(1H, m), 3.53-3.60(1H, m), 3.74-3.91(3H, m), 4.07(2H, q, J=7.3Hz), 4.94(1H, d, J=7.3Hz), 6.28(1H, t, J=6.3Hz), 6.64(1H, d, J=8.6Hz), 6.91(2H, d, J=8.9Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.56(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(2H, d, J=8.9Hz).
127			(DMSO-d ₆) δ: 1.60-1.96(4H, m), 2.06(3H, s), 2.55-2.67(1H, m), 3.42(2H, dd, J=6.6, 12.5Hz), 3.53-3.75(3H, m), 4.95(1H, d, J=7.6Hz), 6.55(1H, s), 6.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.31(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(2H, d, J=8.6Hz), 8.44(1H, t, J=5.6Hz), 10.1(1H, s).
128			(CDCl ₃) δ: 1.14(3H, d, J=6.9Hz), 1.43(3H, t, J=6.9Hz), 1.85-1.95(3H, m), 2.66(1H, dq, J=3.0, 9.6Hz), 3.24(1H, dd, J=3.0, 9.6Hz), 3.32(1H, ddd, J=2.6, 5.3, 14.5Hz), 3.73-3.89(2H, m), 3.98(1H, ddd, J=4.6, 8.3, 14.5Hz), 4.07(2H, q, J=6.9Hz), 5.01(1H, d, J=7.6Hz), 6.36(1H, brs), 6.71(1H, d, J=8.6Hz), 6.91(2H, t, J=8.9Hz), 7.27(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(2H, d, J=8.9Hz).
129			(DMSO-d ₆) δ: 0.99(3H, d, J=6.6Hz), 1.71(1H, q, J=10.6Hz), 1.84-1.91(2H, m), 2.60-2.66(1H, m), 3.39-3.48(3H, m), 3.51-3.64(1H, m), 3.74(1H, q, J=8.2Hz), 4.99(1H, d, J=7.3Hz), 6.50(1H, s), 6.75(1H, d, J=8.6Hz), 7.32(1H, dd, J=1.7, 8.9Hz), 7.39(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.81(2H, d, J=8.9Hz), 8.44(1H, t, J=5.6Hz), 10.1(1H, s).
130			(CDCl ₃) δ: 1.17(3H, d, J=6.9Hz), 1.86-2.05(3H, m), 2.68(1H, q, J=5.9Hz), 3.27(1H, dd, J=3.0, 9.9Hz), 3.42(1H, ddd, J=2.6, 5.3, 14.8Hz), 3.73-4.00(3H, m), 5.02(1H, d, J=7.6Hz), 5.83(1H, s), 6.69(2H, d, J=8.3Hz), 6.76(1H, brs), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.39-7.43(2H, m), 7.55(1H, d, J=2.0Hz), 8.13(1H, d, J=8.3Hz).
131			(CDCl ₃) δ: 1.14(3H, d, J=6.9Hz), 1.38(3H, t, J=7.3Hz), 1.84-2.00(3H, m), 2.65(1H, q, J=9.9Hz), 3.23(1H, dd, J=2.6, 10.2Hz), 3.31-3.36(1H, m), 3.72-3.96(4H, m), 4.03(2H, q, J=6.9Hz), 5.01(1H, d, J=7.3Hz), 5.91(1H, s), 6.41(1H, brs), 6.52(1H, d, J=9.6Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.55(1H, s), 7.56(1H, dd, J=2.6, 8.3Hz), 8.13(1H, d, J=2.6Hz).

【0085】

次に、本発明化合物の有用性を下記の試験例により説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

【試験例1】 ラットアンドロゲン受容体（ラットAR）に対する競合的結合試験

ラット A R 画分の調製: 11週齢の雄性SDラットを精巣摘出後、3日目に前立腺を摘出、氷冷したET緩衝液 (10mM Tris, 1mM EDTA, 5mM DTT, 10mM モリブデン酸ナトリウム, pH7.4) 中に回収した。前立腺を細切し、ET緩衝液を加え、ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。このホモジネートを100,000×g、60分、4℃で超遠心分離した上清をラット A R 画分 (以下 A R F という) とした。

【0086】

結合試験: ^3H -テストステロン (以下 ^3H -Tという) をET緩衝液で希釈調製し、ジヒドロテストステロン (DHT) は ^3H -T (2.5nM) の最高濃度の400倍濃度 (最終濃度1 μM) となるように調製した。 ^3H -T調製液を、DHT添加、無添加および各濃度の試験化合物を添加した1.5mlチューブに加え、さらに200 μg A R F を加えて最終容量を100 μl とした。4℃で2時間インキュベート後、0.05%デキストラン T70-1.0%活性炭素溶液300 μl を加えて、氷中でさらに15分間インキュベートして未結合の ^3H -Tを吸着除去した。4℃、2,500rpm、5分間遠心分離後、その上清275 μl を液体シンチレーションバイアルに採り、クリアゾル2mlを加え攪拌、静置後、液体シンチレーションカウンターで ^3H 放射活性を測定した。

【0087】

相対的結合阻害率の算出: 以下の式から本発明化合物の結合阻害率 (%) を算出し、その濃度-結合阻害曲線のプロビット (probit) 解析により50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

【0088】

$$\text{結合阻害率}(\%) = 100 \times [1 - (a - c) / (b - c)]$$

a: 本発明化合物添加サンプルの放射活性 (^3H -T+化合物)

b: 本発明化合物無添加サンプルの放射活性 (^3H -Tのみ: 総結含量)

c: DHT添加サンプルの放射活性 (^3H -T+DHT: 非特異的結含量)

相対的結合阻害率 (RBA: Relative Binding Affinity) は以下の式より求めた (Endocrinology 138, 863-870, 1997)。

【0089】

$$\text{RBA} = 100 \times (\text{ハイドロキシフルタミドのIC}_{50}) / (\text{本発明化合物のIC}_{50})$$

上記より求めた本発明化合物の R B A を表 1 5 に示す。

【0090】

【表 27】

表 15

試験化合物	RBA
実施例 1	1076
実施例 12	94
実施例 20	161
実施例 26	1005
実施例 52	162
実施例 66	344
実施例 76	503
実施例 79	210
実施例 113	58
実施例 114	55
実施例 115	389
ハイドロキシフルタミド	100

【0091】

ハイドロキシフルタミドの結合阻害率を100としたRBAを求めた結果、本発明化合物は非常に強い結合阻害活性を示した。

【試験例 2】 精巣摘出（ORX）ラットでの前立腺、肛門挙筋および大腿骨骨密度に対する効果

12週齢雄SDラットを精巣摘出後、翌日より実施例 1 の化合物（3、10、30mg/kg）およびDHT（0.1、1、10 mg/kg）を1日1回週5日で4週間連続皮下投与した。実施例化合物およびDHTはジメチルスルホキシドに溶解後、オリーブ油で10倍希釈して、各濃度の溶液を調製し試験に用いた。ORX対照群には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で10倍希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず、開腹手術して閉じたものを偽手術対照群として用いた。最終投与日の翌日に、腹側前立腺および肛門挙筋の湿重量の測定と右大腿骨骨密度のDEXA法（二重エネルギーX線吸収法）による測定を行い、実施例 1 の化合物のin vivoでの効果を評価した。

結果を表 16 及び図 1～3 に示す。

【0092】

【表 28】

表 16

試験化合物	前立腺重量 (mg/100g 体重)	大腿骨骨密度 (mg/cm ²)	肛門挙筋重量 (mg/100g 体重)
偽手術対照群	103±23	122±4	61±9
ORX 対照群	8±1	114±5	35±4
ORX+実施例 1 3mg/kg	41±8**	116±6	56±7**
ORX+実施例 1 10mg/kg	61±10**	119±3	65±6**
ORX+実施例 1 30mg/kg	82±10**	122±1**	71±4**
ORX+DHT 0.1mg/kg	38±7**	114±6	39±9
ORX+DHT 1mg/kg	100±9**	115±4	58±5**
ORX+DHT 10mg/kg	166±26**	122±3**	78±6**

平均値 (Mean) ±SD **p<0.05, *p<0.01 on Dunnett's t-test.

【0093】

実施例 1 の化合物は用量依存的に大腿骨骨密度を増加させ、30mg/kg で偽手術対照群と同レベルまで増加させる有意な効果が見られた。同様に実施例 1 の化合物は用量依存的に肛門挙筋重量を増加させ、3mg/kg から有意な効果が見られた。前立腺重量は 30mg/kg で偽手術対照群の約 80% であった。

【0094】

一方 DHT は、10mg/kg で有意な大腿骨骨密度及び肛門挙筋重量の増加が認められたが、前立腺重量は偽手術対照群の約 160% に腫脹した。

これらの結果から実施例 1 の化合物は、前立腺に対しては天然アンドロゲンに見られるような過剰作用を示さないこと、また、特に骨組織及び筋肉組織に強い増殖作用を示す化合物であることが明らかとなった。

【試験例 3】 精巣摘出 (ORX) ラットでの前立腺、肛門挙筋および大腿骨骨密度に対する効果

12週齢雄SDラットを精巣摘出後、翌日より実施例 12、65 の化合物 (30mg/kg) および DHT (0.1、1、10 mg/kg) を 1 日 1 回 週 5 日で 4 週間連続皮下投与した。実施例化合物および DHT はジメチルスルホキシドに溶解後、オリーブ油で 10 倍希釈して、各濃度の溶液を調製し試験に用いた。ORX 対照群には、ジ

メチルスルホキシドをオリーブ油で10倍希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず、開腹手術して閉じたものを偽手術対照群として用いた。最終投与日の翌日に、腹側前立腺および肛門挙筋の湿重量の測定と右大腿骨骨密度のDEXA法（二重エネルギーX線吸収法）による測定を行い、実施例12、65の化合物のin vivoでの効果を評価した。

結果を表17及び図4～6に示す。

【0095】

【表29】

表17

試験化合物	前立腺重量 (mg/100g 体重)	大腿骨骨密度 (mg/cm ²)	肛門挙筋重量 (mg/100g 体重)
偽手術対照群	104±14	121±4	61±4
ORX 対照群	9±1	114±5	37±4
ORX+実施例 12 30mg/kg	36±6**	122±5*	54±5**
ORX+実施例 65 30mg/kg	69±10**	120±5*	67±6**
ORX+DHT 0.1mg/kg	34±11**	114±6	37±6
ORX+DHT 1mg/kg	81±15**	115±4	47±3**
ORX+DHT 10mg/kg	146±16**	122±3*	80±5**

Mean±SD *p<0.05, **p<0.01 on Dunnett's t-test.

【0096】

実施例12の化合物は有意な大腿骨骨密度、肛門挙筋重量の増加効果を示した。このとき、前立腺重量は偽手術対照群の約35%であった。また、実施例65の化合物も有意な大腿骨骨密度、肛門挙筋重量の増加効果を示した。このとき、前立腺重量は偽手術対照群の約70%であった。

【0097】

一方DHTは、10mg/kgで有意な大腿骨骨密度増加及び1mg/kgで有意な肛門挙筋重量の増加が認められたが、前立腺重量は10mg/kgで偽手術対照群の約145%に腫脹した。

【0098】

これらの結果から実施例12および65の化合物は、前立腺に対しては天然ア

ンドロゲンに見られるような過剰作用を示さないこと、また、特に骨組織及び筋肉組織に強い増殖作用を示す化合物であることが明らかとなった。

〔試験例 4〕 精巣摘出 (ORX) ラットでの前立腺、肛門挙筋および大腿骨骨密度に対する効果

12週齢雄SDラットを精巣摘出後、翌日より実施例 113、114 の化合物 (30 mg/kg) および DHT (10mg/kg) を 1 日 1 回 週 5 日で 4 週間連続皮下投与した。実施例化合物および DHT はジメチルスルホキシドに溶解後、オリーブ油で 10 倍希釈して、各濃度の溶液を調製し試験に用いた。ORX 対照群には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で 10 倍希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず、開腹手術して閉じたものを偽手術対照群として用いた。最終投与日の翌日に、腹側前立腺および肛門挙筋の湿重量の測定と右大腿骨骨密度の DEXA 法 (二重エネルギー X 線吸収法) による測定を行い、実施例 113、114 の化合物の in vivo での効果を評価した。

結果を表 18 及び図 7～9 に示す。

【0099】

【表 30】

表 18

試験化合物	前立腺重量 (mg/100g 体重)	大腿骨骨密度 (mg/cm ²)	肛門挙筋重量 (mg/100g 体重)
偽手術対照群	144±27	152±9	68±7
ORX 対照群	14±4	139±7	37±5
ORX+実施例 113 30mg/kg	59±16**	148±3*	65±6**
ORX+実施例 114 30mg/kg	86±17**	150±8**	66±11**
ORX+DHT 10mg/kg	199±27**	148±5*	89±7

Mean±SD * $p<0.05$, ** $p<0.01$ on Dunnett's *t*-test.

【0100】

実施例 113 の化合物は有意な大腿骨骨密度、肛門挙筋重量の増加効果を示した。このとき、前立腺重量は偽手術対照群の約 40% であった。また、実施例 114 の化合物も有意な大腿骨骨密度、肛門挙筋重量の増加効果を示した。このと

き、前立腺重量は偽手術対照群の約60%であった。

【0101】

一方DHTは、10mg/kgで有意な大腿骨骨密度増加及び有意な肛門挙筋重量の増加が認められたが、前立腺重量は偽手術対照群の約140%に腫脹した。

これらの結果から実施例113および114の化合物は、前立腺に対しては天然アンドロゲンに見られるような過剰作用を示さないこと、また、特に骨組織及び筋肉組織に強い増殖作用を示す化合物であることが明らかとなった。

〔試験例5〕精巣摘出(ORX)ラットでの経口投与による前立腺、肛門挙筋および大腿骨骨密度に対する効果

12週齢雄性SD系ラットを精巣摘出し、翌日より実施例1の化合物(100mg/10ml/kg)を1日1回週5日で4週間連続経口投与した。また陽性対照としてプロピオン酸テストステロン(TP)(10mg/kg)を1日1回週5日で連続皮下投与した。試験化合物は0.5%メチルセルロース溶液を溶媒として懸濁し、TPはジメチルスルホキシドに溶解後、オリーブ油で10倍希釈して試験に用いた。ORX対照群には、ジメチルスルホキシドをオリーブ油で10倍希釈したものを試験に用いた。精巣摘出せず、開腹手術して閉じたものを偽手術対照群として用いた。最終投与日の翌日に、腹側前立腺および肛門挙筋の湿重量の測定と右大腿骨骨密度のDEXA法(二重エネルギーX線吸収法)による測定を行い、実施例1の化合物の*in vivo*での効果を評価した。結果を表19及び図10~12に示す。

【0102】

【表 3 1】

表 1 9

試験化合物	前立腺重量 (mg/100g 体重)	大腿骨骨密度 (mg/cm ²)	肛門挙筋重量 (mg/100g 体重)
偽手術対照群	151±74	134±5	81±8
ORX 対照群	17±3	126±5	51±5
ORX+実施例 1 (PO) 100mg/kg	117±23**	135±6*	87±5**
ORX+TP (sc) 10mg/kg	204±29**	135±8**	88±9**

Mean±SD * $p<0.05$, ** $p<0.01$ on Dunnett's t -test.

【0103】

実施例 1 の化合物は TP と同様 ORX ラットの大腿骨骨密度、及び肛門挙筋重量を有意に増加させ、偽手術対照群と同等まで回復させた。一方、実施例 1 の化合物を投与したラットの前立腺重量は偽手術対照群の約 75% を示したのに対し、TP は偽手術対照群の約 125% まで増加させた。

【0104】

これらの結果から実施例 1 の化合物は、経口投与においても上記皮下投与と同様な結果を示し、前立腺に対しては TP に見られるように過剰作用を示さず、また、特に骨組織及び筋肉組織に強い増殖作用を示すことがわかった。

【0105】

現在研究開発されている非ステロイド性 AR アゴニストは、経口投与した場合体内吸収が悪く、静脈または筋肉注射剤として適用されているが、注射剤として適用される場合、苦痛や通院などにより患者に負担をきたすため、実施例 1 の化合物は、患者に負担なく経口投与できる点で優れている。

【0106】

以下に本発明化合物の製剤例を示すが、処方はいずれに限定されるものではない。

【製剤例 1】錠剤

下記の処方にしたがって、1 錠あたり有効成分 2 mg を含有する錠剤を調製し

た。

【0107】

実施例1の化合物	2 m g
澱粉	4 8 m g
乳糖	3 0 m g
結晶セルロース	1 5 m g
メチルセルロース	3 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
全量	1 0 0 m g

[製剤例2] カプセル剤

下記の処方にしたがって、1錠あたり有効成分2mgを含有する100mgの混合成分をカプセルに充填してカプセル剤を調製した。

【0108】

実施例1の化合物	2 m g
澱粉	3 8 m g
乳糖	5 0 m g
結晶セルロース	8 m g
ステアリン酸マグネシウム	2 m g
全量	1 0 0 m g

【0109】

【発明の効果】

本発明のテトラヒドロキノリン誘導体およびそれを有効成分とする医薬は、アンドロゲンステロイド製剤に見られる前立腺に対する過剰な作用を示さず、ARアゴニスト作用を示すことができる。また、骨格筋組織、骨組織に特に強いARアゴニスト作用を示すことができる。従って、本発明化合物は、種々のARアゴニスト作用が有効と考えられる疾患の予防および治療を行うことができ、性腺機能低下症の予防、治療においては、前立腺に対する作用が適度であり、また副作用がより少ないものとして適用でき、また消耗性疾患、骨粗鬆症の予防、治療においては、骨格筋組織、骨組織などの標的組織に対して強い作用が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明化合物（実施例 1 化合物）及び D H T の前立腺重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 2】 本発明化合物（実施例 1 化合物）及び D H T の大腿骨骨密度に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 3】 本発明化合物（実施例 1 化合物）及び D H T の肛門挙筋重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 4】 本発明化合物（実施例 1 2 及び 6 5 化合物）及び D H T の前立腺重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 5】 本発明化合物（実施例 1 2 及び 6 5 化合物）及び D H T の大腿骨骨密度に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 6】 本発明化合物（実施例 1 2 及び 6 5 化合物）及び D H T の肛門挙筋重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 7】 本発明化合物（実施例 1 1 3 及び 1 1 4 化合物）及び D H T の前立腺重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 8】 本発明化合物（実施例 1 1 3 及び 1 1 4 化合物）及び D H T の大腿骨骨密度に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 9】 本発明化合物（実施例 1 1 3 及び 1 1 4 化合物）及び D H T の肛門挙筋重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

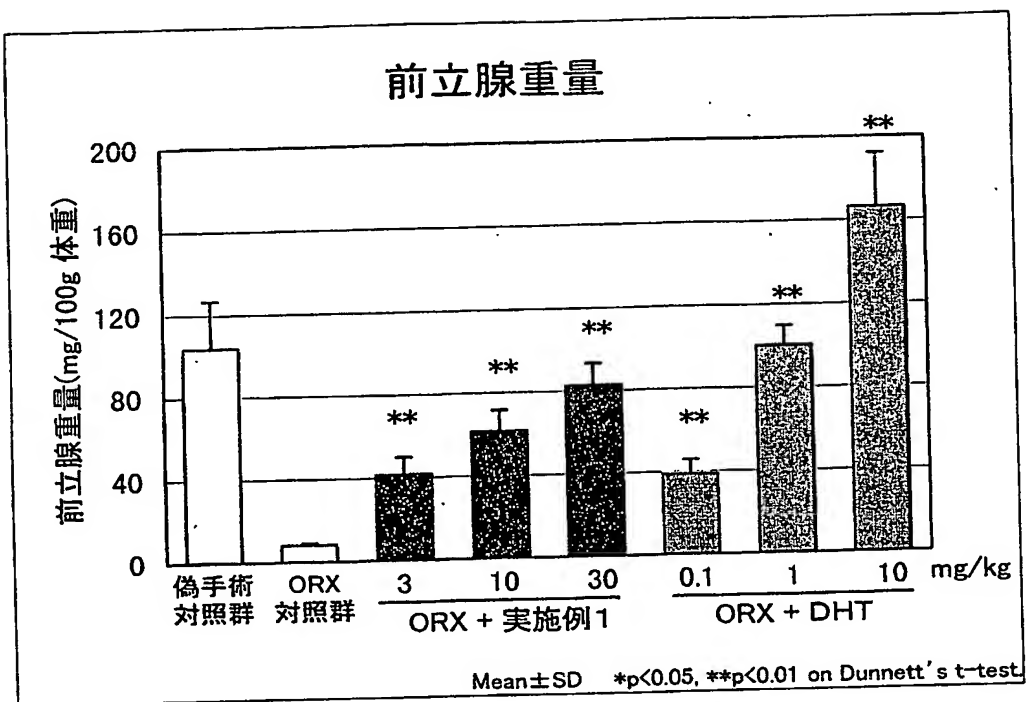
【図 10】 経口投与による本発明化合物（実施例 1 化合物）及び皮下投与による T P の前立腺重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【図 11】 経口投与による本発明化合物（実施例 1 化合物）及び皮下投与による T P の大腿骨骨密度に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

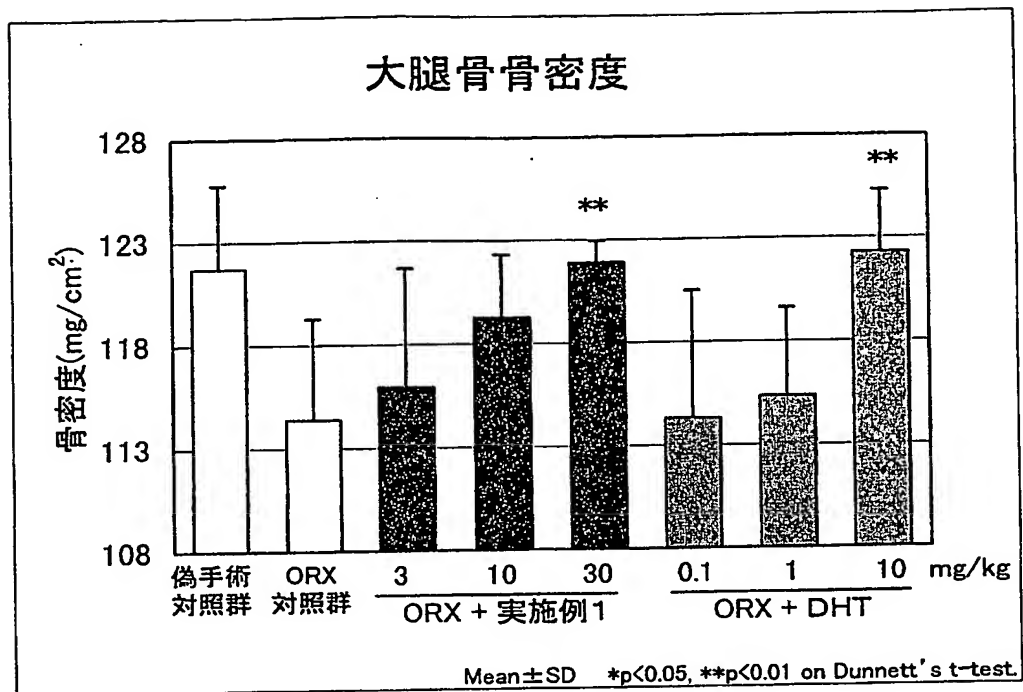
【図 12】 経口投与による本発明化合物（実施例 1 化合物）及び皮下投与による T P の肛門挙筋重量に及ぼす効果の比較を示すグラフである。

【書類名】 図面

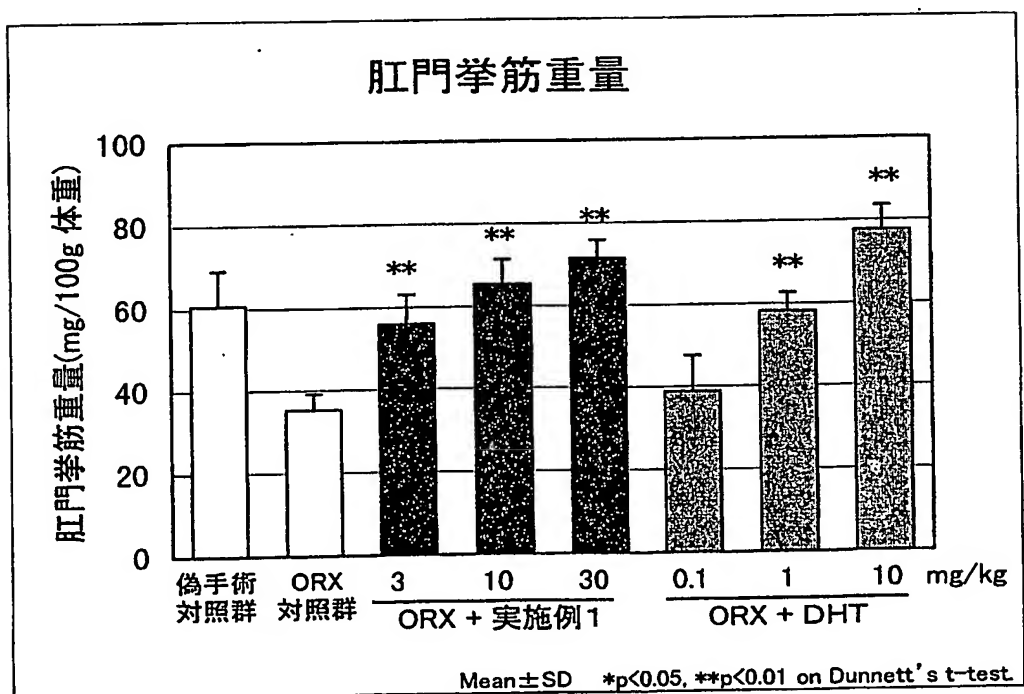
【図 1】



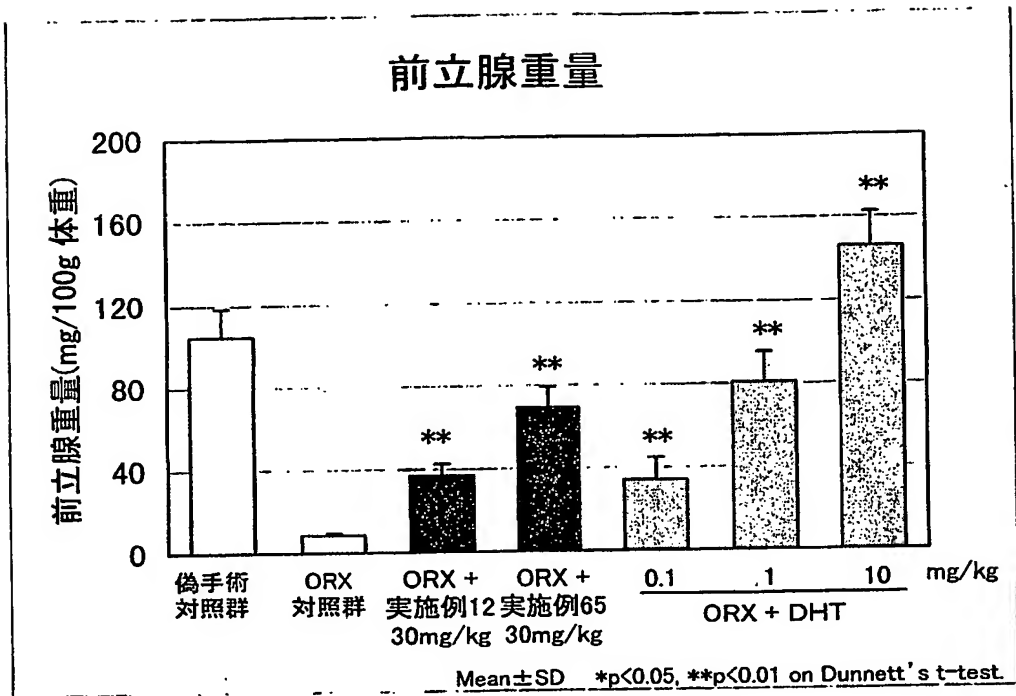
【図 2】



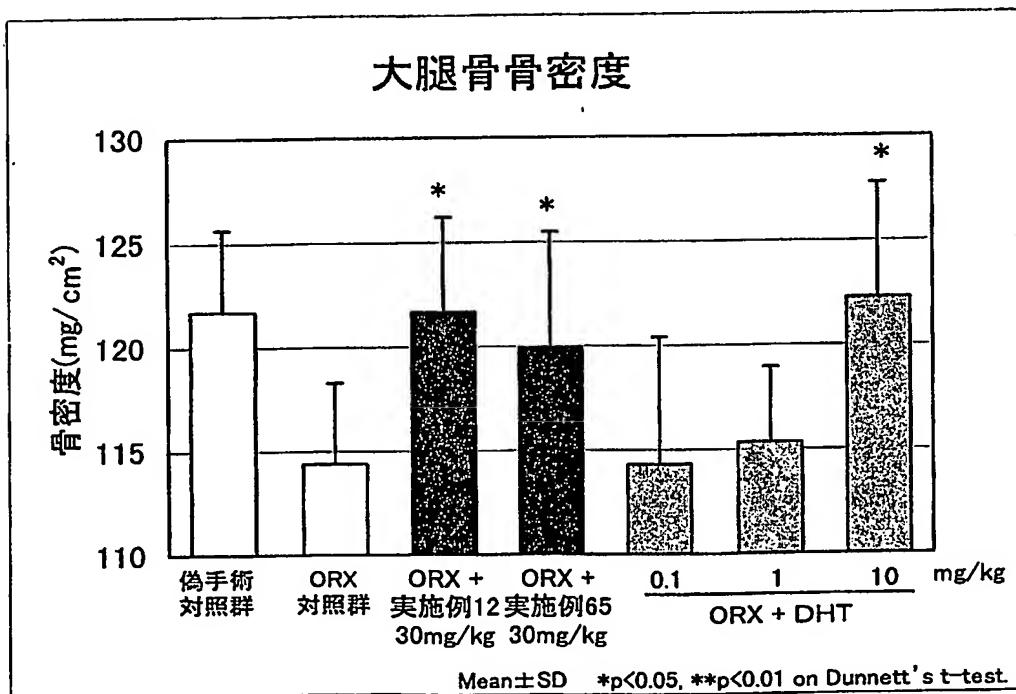
【図 3】



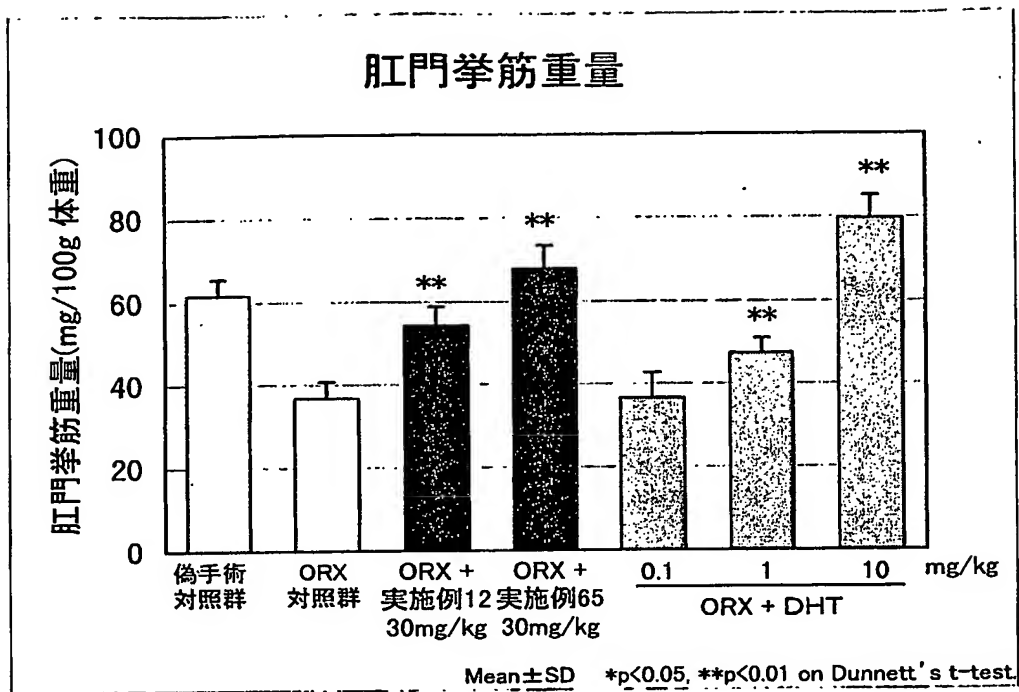
【図4】



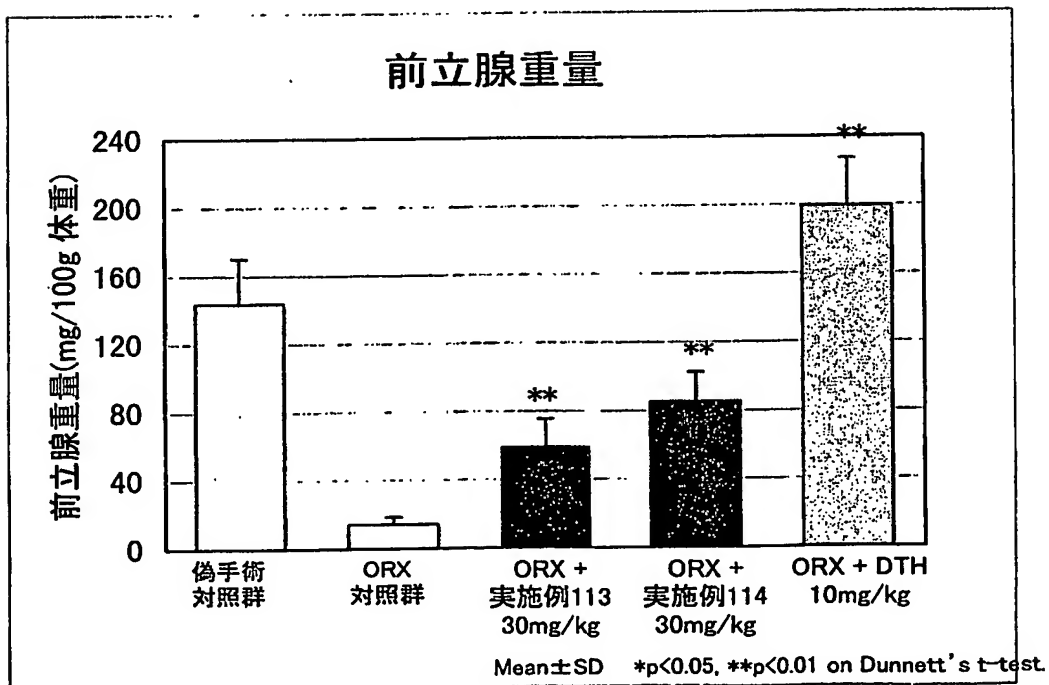
【図5】



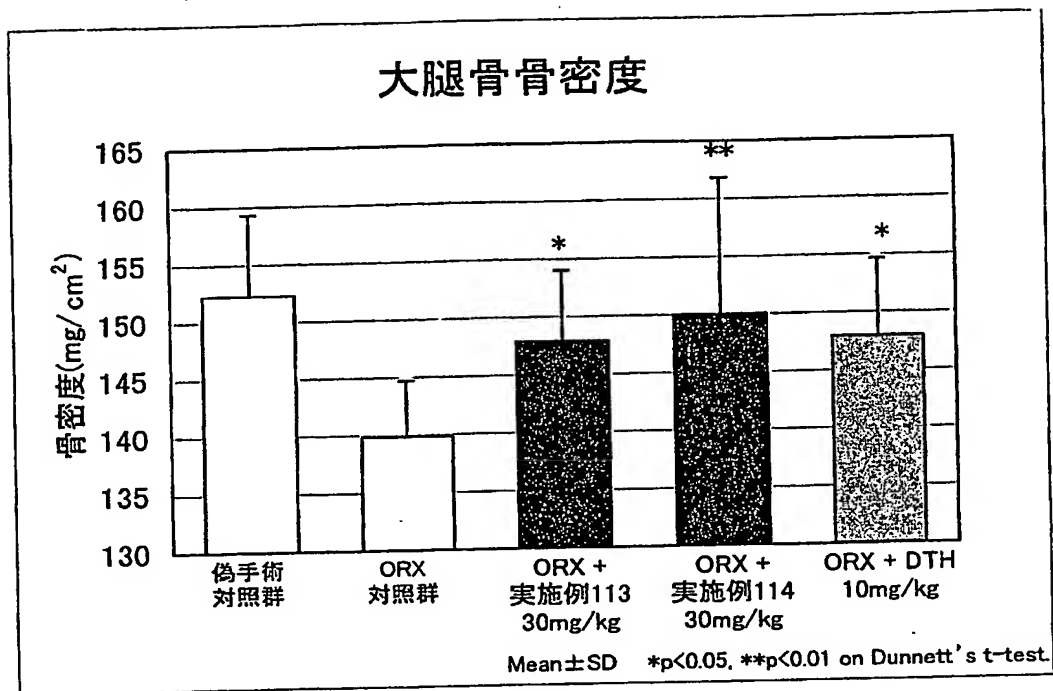
【図 6】



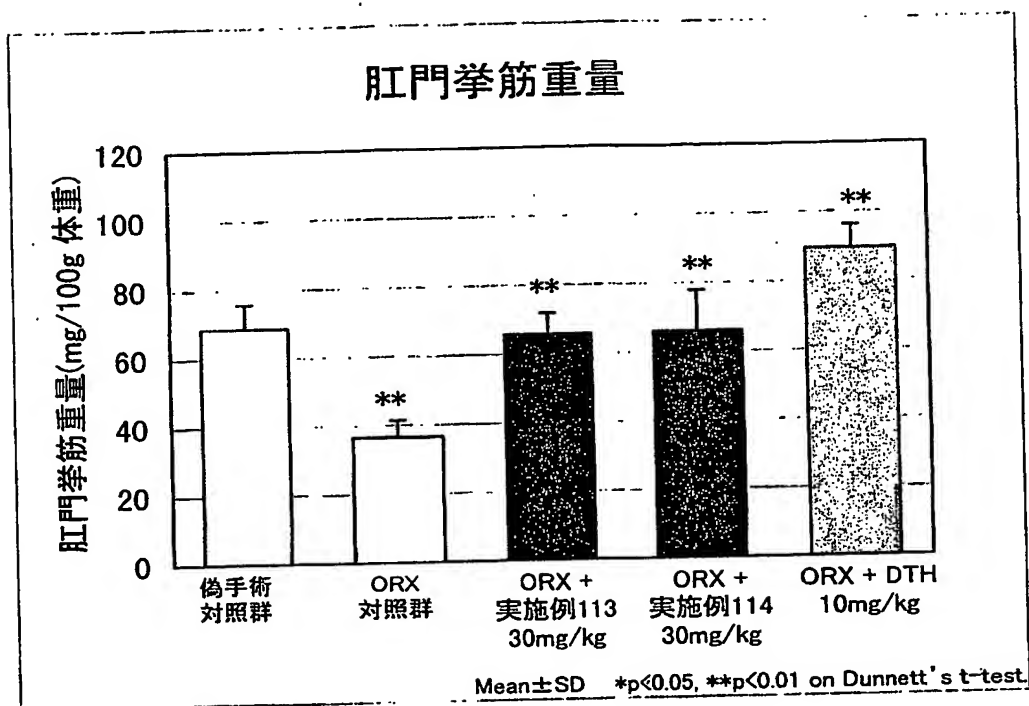
【図 7】



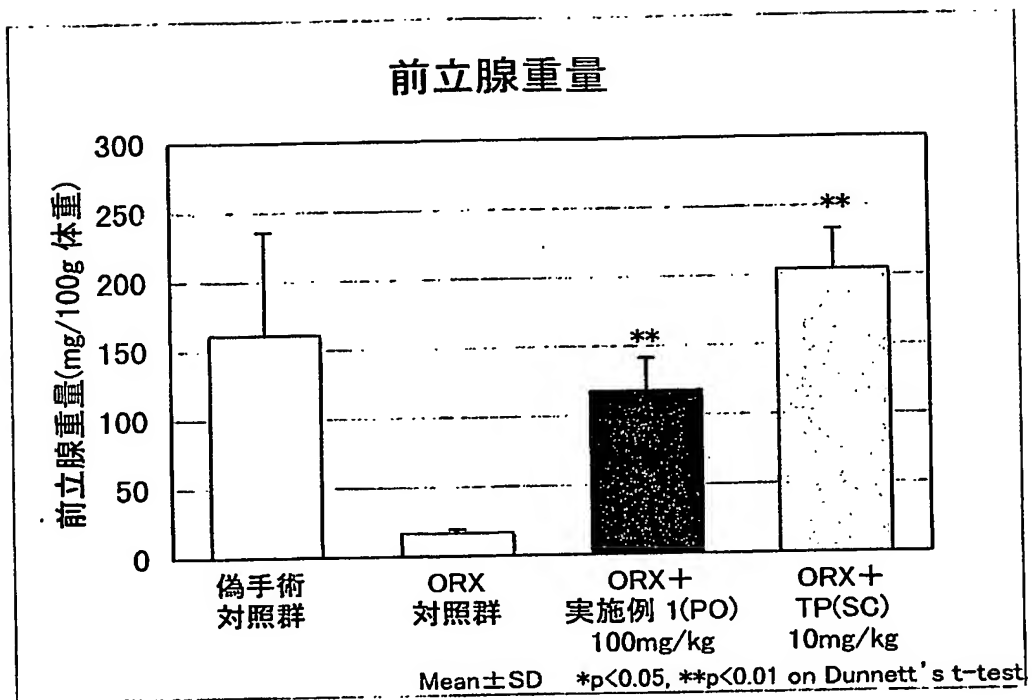
【図8】



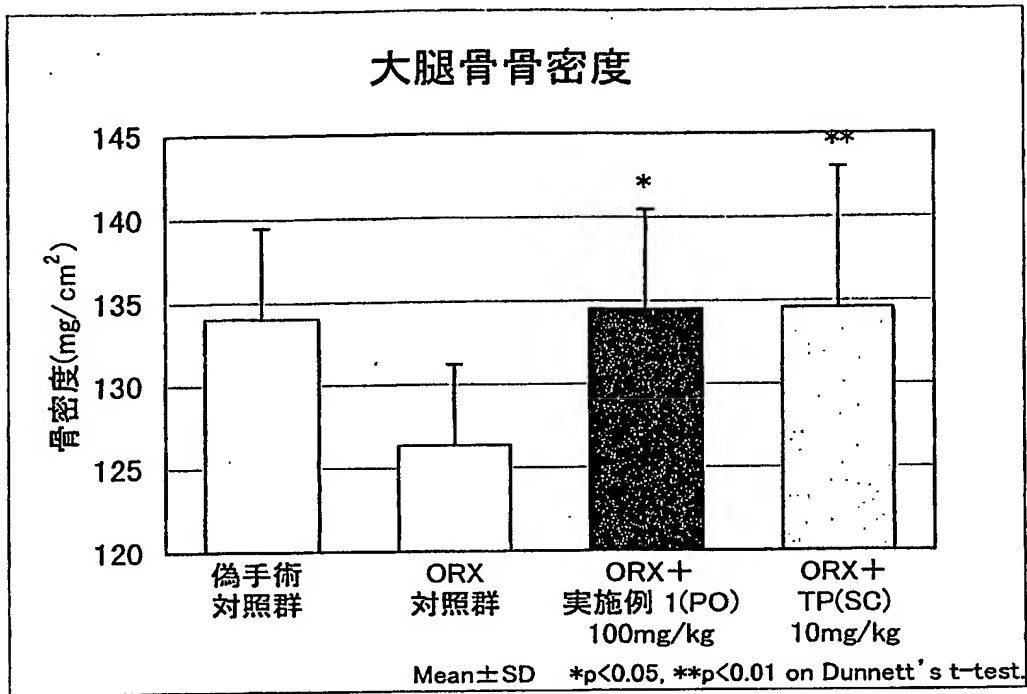
【図9】



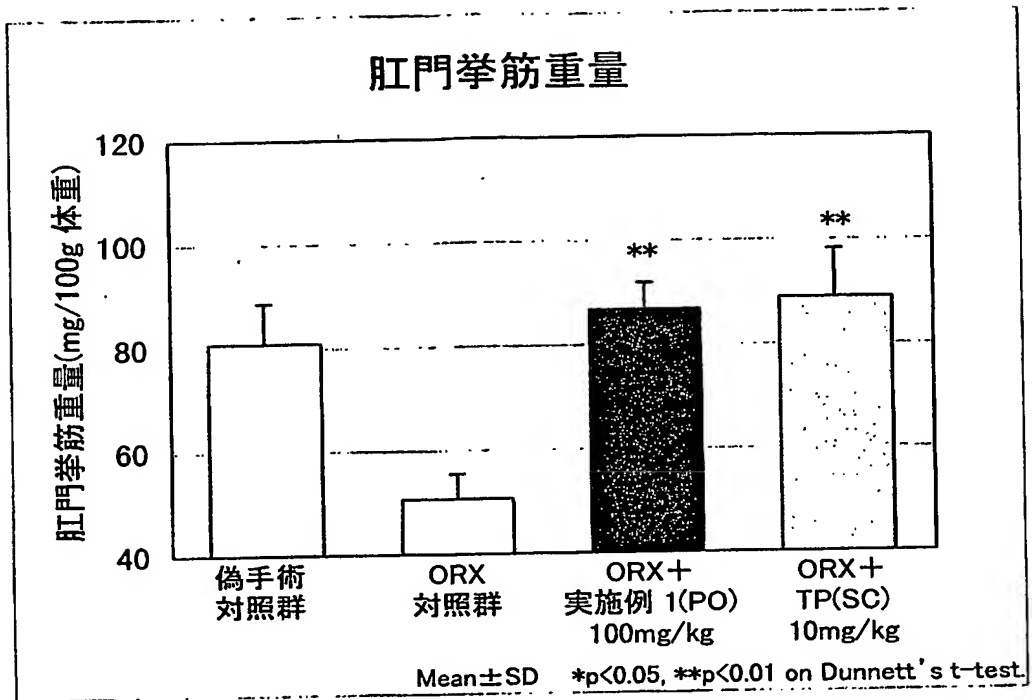
【図10】



【図 11】



【図 12】



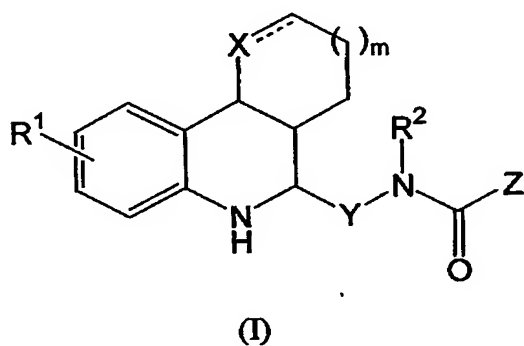
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 前立腺に対して過剰な作用を示さず、また、骨格筋組織、骨組織に特に強いアンドロゲン受容体アゴニスト作用を示す非ステロイド性の新規化合物およびその塩を提供すること、さらにこれらを有効成分とする医薬を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(R¹、R²、X、Y、Z 及び m は請求項 1 で定義される通りである)
で示されるテトラヒドロキノリン誘導体またはその塩、およびそれらを有効成分として含有する医薬。

【選択図】 なし

特願2002-179088

出願人履歴情報

識別番号

[000124269]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本駒込2丁目28番8号

氏 名

科研製薬株式会社